

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Behandlung von Erwachsenen mit chronischer
Niereninsuffizienz*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	53
4.2.1 Fragestellung.....	53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	55
4.2.3 Informationsbeschaffung	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	62
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	63
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte	64
4.2.5.2.2.1 Mortalität	65
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	68
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand.....	80
4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen.....	83
4.2.5.2.3 Statistische Analysen.....	85
4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden	85
4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen.....	90
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	91
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	94
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	106
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	108
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	108

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
4.3.1.2	EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz).....	111
4.3.1.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
4.3.1.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	112
4.3.1.2.1.2	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	131
4.3.1.2.1.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	132
4.3.1.2.2	Ergebnisse aus RCT – EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)	134
4.3.1.2.2.1	Endpunkte – EMPA-KIDNEY	136
4.3.1.3	EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)	209
4.3.1.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
4.3.1.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	209
4.3.1.3.1.2	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	226
4.3.1.3.1.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	226
4.3.1.3.2	Ergebnisse aus RCT – EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)	228
4.3.1.3.2.1	Endpunkte – EMPA-REG OUTCOME	231
4.3.1.4	EMPEROR-Studien (supportive Evidenz).....	310
4.3.1.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
4.3.1.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	311
4.3.1.4.1.2	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	329
4.3.1.4.1.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	330
4.3.1.4.2	Ergebnisse aus RCT – EMPEROR-Studien (supportive Evidenz)	331
4.3.1.4.2.1	Endpunkte – EMPEROR-Studien.....	334
4.3.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	458
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	458
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	458
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	458
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	459
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	459
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	460
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	462
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	462
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	462
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	463
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	463
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	464
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	464
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	466
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	466
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	466

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	466
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	467
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	467
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	467
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	468
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	468
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	468
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	468
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	471
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	504
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	505
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	505
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	505
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	505
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	505
4.6	Referenzliste	507
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		524
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		530
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		536
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		566
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		639

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen – EMPA-KIDNEY	27
Tabelle 4-2: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	38
Tabelle 4-3: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD- Subpopulation)	44
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	55
Tabelle 4-5: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen.....	96
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-13: Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie EMPA-KIDNEY	120
Tabelle 4-14: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPA-KIDNEY .	121
Tabelle 4-15: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPA-KIDNEY	122
Tabelle 4-16: Medikamentöse Therapien in der Studie – EMPA-KIDNEY	124
Tabelle 4-17: Blutdruckwerte im Studienverlauf – EMPA-KIDNEY.....	128
Tabelle 4-18: HbA _{1c} -Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPA-KIDNEY	130
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-KIDNEY	134
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität	139
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPA-KIDNEY	141

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkten zur Renalen Morbidität	145
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPA-KIDNEY	149
Tabelle 4-27: Ergebnisse für eGFR-Slope aus EMPA-KIDNEY (ergänzend dargestellt).....	152
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität	160
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPA-KIDNEY	163
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung	168
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPA-KIDNEY.....	170
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkten zur EQ-VAS	173
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPA-KIDNEY	175
Tabelle 4-37: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden - EMPA-KIDNEY	176
Tabelle 4-38: Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS Wert – EMPA-KIDNEY.....	177
Tabelle 4-39: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPA-KIDNEY	177
Tabelle 4-40: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPA-KIDNEY	177
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkten zu Nebenwirkungen	180
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPA-KIDNEY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-44: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term aus EMPA-KIDNEY	185
Tabelle 4-45: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus EMPA-KIDNEY	186
Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPA-KIDNEY	187
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-KIDNEY	191
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-KIDNEY	197
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPA-KIDNEY	202
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPA-KIDNEY ...	204

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPA-KIDNEY	206
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPA-KIDNEY	207
Tabelle 4-53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-55: Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie EMPA-REG Outcome – CKD-Subpopulation	214
Tabelle 4-56: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPA-REG OUTCOME(CKD-Subpopulation).....	215
Tabelle 4-57: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	216
Tabelle 4-58: Medikamentöse Therapien in der Studie EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)	219
Tabelle 4-59: Blutdruckwerte im Studienverlauf – EMPA-REG Outcome	220
Tabelle 4-60: HbA _{1c} -Wert im Studienverlauf – EMPA-REG OUTCOME	222
Tabelle 4-61: Cholesterin-Werte im Studienverlauf – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	224
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)	228
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität	231
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	233
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkten zur Renalen Morbidität	236
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)	238
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	240
Tabelle 4-70: Ergebnisse für eGFR Slope aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) (ergänzend dargestellt)	242
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität	249
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250

Tabelle 4-73: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	252
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung	258
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPA-REG Outcome (CKD-Subpopulation)	260
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkten zu Nebenwirkungen	264
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-80: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term aus EMPA-REG OUTCOME	268
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu UE-Konzepten aus EMPA-REG OUTCOME - (CKD-Subpopulation).....	270
Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	272
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-REG OUTCOME	279
Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-REG OUTCOME	289
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPA-REG OUTCOME	300
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Endpunkten zu Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME	301
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPA-REG OUTCOME	303
Tabelle 4-88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Tabelle 4-89: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-90: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der CKD-Subpopulation der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	319
Tabelle 4-91: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation).....	320
Tabelle 4-92: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)	321
Tabelle 4-93: Medikamentöse Therapien in den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation).....	324

Tabelle 4-94: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (gepooled) (CKD-Subpopulation).....	326
Tabelle 4-95: HbA _{1c} -Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)	327
Tabelle 4-96: Cholesterin-Werte im Studienverlauf– EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation).....	329
Tabelle 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled).....	331
Tabelle 4-99: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität	334
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkte Mortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	336
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Endpunkten zur renalen Morbidität	341
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled).....	345
Tabelle 4-105: Ergebnisse für eGFR-Slope aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (ergänzend)	352
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität	355
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-108: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	358
Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung	365
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	366
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	367
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Endpunkten zum KCCQ	371
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität (KCCQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	372
Tabelle 4-114: Ergebnisse für KCCQ-OSS (Responder-Analysen) – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled).....	374
Tabelle 4-115: Anzahl der Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden	376

Tabelle 4-116: Zeit bis zum letzten verfügbaren KCCQ-OSS-Wert – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	376
Tabelle 4-117: Verteilung der Werte für KCCQ-OSS zu Studienbeginn – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	377
Tabelle 4-118: Deskriptive Werte für KCCQ-OSS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	377
Tabelle 4-119: Operationalisierung von Endpunkten zur EQ-VAS	382
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-121: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	384
Tabelle 4-122: Anzahl der Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden	386
Tabelle 4-123: Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS-Wert	386
Tabelle 4-124: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	387
Tabelle 4-125: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	387
Tabelle 4-126: Operationalisierung von Endpunkten zu Nebenwirkungen	391
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	395
Tabelle 4-129: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term	397
Tabelle 4-130: Ergebnisse zu UE-Konzepten aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	400
Tabelle 4-131: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	403
Tabelle 4-132: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved	412
Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	428
Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	445
Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	445
Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	448
Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	450

Tabelle 4-138: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen	458
Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	459
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	460
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	460
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	461
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	461
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	464
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	464
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	465
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	465
Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	467
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	467
Tabelle 4-150: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität.....	475
Tabelle 4-151: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität	477
Tabelle 4-152: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand	485
Tabelle 4-153: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE.....	486
Tabelle 4-154: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Empagliflozin im Vergleich zur zVT.....	489
Tabelle 4-155: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)	490
Tabelle 4-156: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD-Subpopulation)	497
Tabelle 4-157: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	505
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-KIDNEY	567
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-REG OUTCOME	584
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Reduced ...	600
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Preserved ..	619
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)	640

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz) 672

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (supportive Evidenz)..... 700

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) für den Endpunkt Gesamtmortalität (Modell mit fixen Effekten)	31
Abbildung 2: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]	50
Abbildung 3: Domänen und Summenscores des KCCQ	82
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Abbildung 5: Übersicht über das Design der Studie EMPA-KIDNEY	119
Abbildung 6: Grunderkrankungen der CKD in der DEGAM-Leitlinie und in EMPA-KIDNEY Studie [20, 87]	132
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität – EMPA KIDNEY ...	142
Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA KIDNEY	143
Abbildung 9: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA KIDNEY	144
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	144
Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendem Risiko) – EMPA-KIDNEY	153
Abbildung 12: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	154
Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	155
Abbildung 14: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	156
Abbildung 15: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	157
Abbildung 16: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	158

Abbildung 17: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	159
Abbildung 18: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	164
Abbildung 19: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-KIDNEY	165
Abbildung 20: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	166
Abbildung 21: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (mit Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	167
Abbildung 22: Abbildung 20: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Schlaganfall (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	168
Abbildung 23: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY	171
Abbildung 24: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-KIDNEY	172
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt EQ-VAS – EMPA-KIDNEY	179
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	234
Abbildung 27: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	235
Abbildung 28: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	243
Abbildung 29: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	244
Abbildung 30: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	245
Abbildung 31: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	246

Abbildung 32: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²) (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)....	247
Abbildung 33: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/ 1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	248
Abbildung 34: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	253
Abbildung 35: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	254
Abbildung 36: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Myokardinfarkt – EMPA-REG OUTCOME (CKD Subpopulation)	255
Abbildung 37: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Schlaganfall – EMPA-REG OUTCOME (CKD Subpopulation)	256
Abbildung 38: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	257
Abbildung 39: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)– EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	261
Abbildung 40: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).....	262
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	337
Abbildung 42: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	338
Abbildung 43: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	339
Abbildung 44: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	340
Abbildung 45: Forest-Plot für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	340
Abbildung 46: Forest-Plot für den Endpunkt Renaler Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	340
Abbildung 47: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation,)	349

Abbildung 48: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	350
Abbildung 49: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	351
Abbildung 50: Forest Plot zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	353
Abbildung 51: Forest Plot zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	353
Abbildung 52: Forest Plot zum Endpunkt Nierenversagen aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	353
Abbildung 53: Forest Plot zum Endpunkt Akute Nierenschädigung aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	354
Abbildung 54: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	360
Abbildung 55: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	361
Abbildung 56: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	362
Abbildung 57: Forest Plot zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	363
Abbildung 58: Forest Plot zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	363
Abbildung 59: Forest Plot zum Endpunkt MACE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	363
Abbildung 60: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	364
Abbildung 61: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	364
Abbildung 62: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursacher als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	368
Abbildung 63: Mean Cumulative Function-Kurve zum Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	369

Abbildung 64: Forest Plot zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	370
Abbildung 65: Forest Plot zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	370
Abbildung 66: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt KCCQ-OSS aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	379
Abbildung 67: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des KCCQ-OSS um mind. 5 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	380
Abbildung 68: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des KCCQ-OSS um mind. 5 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	380
Abbildung 69: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des KCCQ-OSS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	380
Abbildung 70: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des KCCQ-OSS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	381
Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt EQ-VAS aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	389
Abbildung 72: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des EQ-VAS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	390
Abbildung 73: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des EQ-VAS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	390
Abbildung 74: Forest-Plot für UE jeglichen Schweregrades aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	397
Abbildung 75: Forest-Plot für UE jeglichen Schweregrades (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	398
Abbildung 76: Forest-Plot für schwerwiegende UE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	398
Abbildung 77: Forest-Plot für schwerwiegende UE (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	398
Abbildung 78: Forest-Plot für schwere UE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	399
Abbildung 79: Forest-Plot für schwere UE (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation).....	399
Abbildung 80: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)	399

Abbildung 81: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]	472
Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) für den Endpunkt Gesamtmortalität (Modell mit fixen Effekten)	477
Abbildung 83: Patientenfluss gemäß CONSORT - Studie EMPA-KIDNEY	583
Abbildung 84: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPA-REG Outcome	599
Abbildung 85: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Reduced	618
Abbildung 86: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Preserved	638

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse)
AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern/Vorhofflattern)
ALT	Alanine Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AST	Aspartate Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
AT1	Angiotensin1
BIcMQ	BI-customised MedDRA Query
BMI	Body-Mass-Index
CEC	Clinical Event Committee
CECC	CEC Cardiology
CECE	CEC Endocrinology
CECH	CEC Hepatology/Gastroenterology
CECN	CEC Neurology
CHF	Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz)
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
(CKD-EPI) _{cr}	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)

Abkürzung	Bedeutung
CSS	Clinical Summary Score
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
DBP	Diastolic Blood Pressure (diastolischer Blutdruck)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EF	Ejektionsfraktion
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of Treatment (Ende der Behandlung)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
ESKD	End Stage Kidney Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
ESRD	End Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
GLP1	Glucagon-like Peptide 1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
HCRU	Health Care Resource Utilisation
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzinsuffizienz
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HgB	Hämoglobin
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
IPD	individuelle Patientendaten
IRB/IEC	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JFM	Joint Frailty Modelle
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LVAD	Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDPP4	Metformin+DPP4-Hemmer

Abkürzung	Bedeutung
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
MRI	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl Patienten
n. a.	nicht zutreffend
n.b.	nicht berechnet
NCT	National Clinical Trial
ng	Nanogramm
NPG	Nüchternplasmaglukose
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (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)
OR	Odds Ratio
OTS	On Treatment Set
OSS	Overall Summary Score
pg	Pikogramm
PJ	Patientenjahre
PKD	Polycystic Kidney Disease (polyzystische Nierenerkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
PK-Set	Pharmacokinetic Set
PPS	Per Protocol Set
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	Quaque die (täglich)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
RS	Randomised Set
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SCR	Screened Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium-Glucose-linked Transporter (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter)
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase)
SGPT	Serum glutamic-pyruvic transaminase (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
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)
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1

Abkürzung	Bedeutung
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan der Studie)
TS-FU	Treated Set-Follow-up
TSS	Total Symptom Score
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper limit of normal (Obergrenze des Normalwerts)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	World Health Organization
WOCBP	Women of childbearing potential (Frauen im gebärfähigen Alter)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Empagliflozin (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) (Patientenpopulation) im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]). Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (Studientypen) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (Endpunkte).

Datenquellen

Hauptevidenz

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der CKD wird die Zulassungsstudie EMPA-KIDNEY (1245.137) herangezogen. Bei der EMPA-KIDNEY-Studie handelt es sich um eine RCT mit ereignisgesteuerter Studiendauer, die aufgrund der sehr deutlich überlegenen renalen Wirksamkeit aus ethischen Gründen vorzeitig wegen der Empfehlung des Data Monitoring Committees beendet wurde (mediane Beobachtungsdauer 2,0 Jahre). Die Studie untersucht Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo vor dem Hintergrund einer optimierten Standardtherapie, und lässt damit einen direkten Vergleich gegenüber der zVT zu.

Supportive Evidenz

Darüber hinaus wurden RCT-Studien aus anderen Anwendungsgebieten identifiziert, an denen ein relevanter Anteil an CKD-Patienten teilgenommen hat. Dabei handelt es sich um die EMPA-REG OUTCOME Studie (1245.25) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), sowie die Studien EMPEROR-Reduced (1245.121) und EMPEROR-Preserved (1245.110) im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz. Diese Studien durchliefen bereits die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die entsprechenden Anwendungsgebiete und werden daher nur supportiv dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten mit CKD 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

Hauptevidenz: EMPA-KIDNEY

Bei der EMPA-KIDNEY-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie. Die Studie untersuchte ein breites Spektrum an CKD-Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen über eine große Bandbreite an Albuminurie-Kategorien und Bereiche der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) hinweg. Auch Studienteilnehmer, für die Arzneimittel zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aus medizinischen Gründen nicht infrage kamen, konnten an der Studie teilnehmen.

Bedingt durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie bildet die EMPA-KIDNEY Studie ein versorgungsnahes CKD-Patientenkollektiv ab (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht somit auch Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen pivotalen CKD-Studien entweder gänzlich ausgeschlossen oder unterrepräsentiert waren [1–13].

Somit wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche und versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt und pro Endpunktkategorie beschrieben (Ergebnisse zu weiteren Endpunkten siehe Abschnitt 4.3.1.2). Im Anschluss werden Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen gezogen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität		
Gesamtmortalität	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
HR ^a : 0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2137		
Kardiovaskulärer Tod		
HR ^a : 0,84 [0,60; 1,19]; p=0,3366		
Renaler Tod	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg	
HR ^a : 0,90 [0,22; 3,66]; p=0,8837		
Morbidität		
Renale Morbidität		
Primärer Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod		
HR ^a : 0,72 [0,64; 0,82]; p<0,0001		
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)		
HR ^a : 0,64 [0,54; 0,76]; p<0,0001		
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)		
HR ^a : 0,73 [0,63; 0,85]; p<0,0001		
Akute Nierenschädigung		
HR ^a : 0,78 [0,60; 1,00]; p=0,0545		
Kardiovaskuläre Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,80 [0,60; 1,06]; p=0,1263		
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,77 [0,58; 1,02]; p=0,0669		
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)		
HR ^a : 0,93 [0,76; 1,12]; p=0,4349		

EMPA-KIDNEY	
Endpunkt	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Myokardinfarkt	
HR ^a : 1,10 [0,73; 1,66]; p=0,6348	
Schlaganfall	
HR ^a : 0,98 [0,66; 1,46]; p=0,9307	
Gesamthospitalisierungen	
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,91 [0,83; 0,99]; p=0,0328 <u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,86 [0,78; 0,95]; p=0,0025	
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
Lebensqualität	<p>nicht quantifizierbar</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>
Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie EMPA-KIDNEY nicht unmittelbar untersucht. Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität [14]. Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutlich eingeschränkt [15]. Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-KIDNEY Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	
Veränderung um mindestens 15 Punkte	
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^c : 0,99 [0,90; 1,10]; p=0,9142 <u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^c : 1,00 [0,90; 1,12]; p=0,9579	
Nebenwirkungen	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	<p>beträchtlich</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>
UE jeglichen Schweregrades^d	
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^a : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1010 <u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1153	

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^a : 0,94 [0,88; <1,00]; p=0,0393	
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,92 [0,86; 0,99]; p=0,0233	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^a : 0,95 [0,80; 1,13]; p=0,5726	
Präspezifizierte UE-Konzepte	
In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten traten in der Studie EMPA-KIDNEY keine signifikanten Ergebnisse auf (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.1.4.2).	
UE nach SOC und PT^e	
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	
<u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)</u> RR ^a : 0,84 [0,71; 0,98]; p=0,0280	Vorteil (UE, SUE)
<u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)</u> RR ^a : 0,84 [0,72; 0,98]; p=0,0306	
SOC Gefäßerkrankungen	
<u>SOC Gefäßerkrankungen (UE)</u> RR ^a : 0,60 [0,43; 0,83]; p=0,0015	Vorteil (UE, SUE)
<u>SOC Gefäßerkrankungen (SUE)</u> RR ^a : 0,69 [0,48; <1,00]; p=0,0484	
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.	
a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.	
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: Für „Verschlechterung“ zeigte ein RR<1 einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an, für „Verbesserung“ entsprechend ein RR>1.	
d: In der Studie EMPA-KIDNEY wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.	
e: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.	
(CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Risk Ratio (relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)	

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich in der EMPA-KIDNEY Studie ein numerischer Vorteil für Empagliflozin, der im Beobachtungszeitraum keine statistische Signifikanz erreicht.

Als prädiktiv für eine erhöhte Mortalität bei CKD gelten Nierenversagen sowie Hospitalisierungen [16–18]¹. Die statistisch signifikanten Effekte, die für diese Endpunkte in der Studie EMPA-KIDNEY beobachtet wurden, stehen im Einklang mit dem numerischen Trend für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ und deuten somit auf einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität hin. Da in der Studie EMPA-KIDNEY selbst für den Endpunkt keine statistische Signifikanz erreicht wird, kann das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifiziert werden.

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung steigt durch CKD allein insgesamt nur relativ wenig an, wie eine große deutsche populationsbasierte Gesundheitsstudie zeigt [19]. Es wird bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten vor allem durch gleichzeitig vorliegende metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmt [19, 20].

Dieser Zusammenhang lässt sich auch anhand einer supportiv durchgeführten Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) nachvollziehen: Bei der gemeinsamen Betrachtung der Patienten aus diesen beiden Studien zeigt sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Studie EMPA-KIDNEY allein². Entsprechend wird durch die Hinzunahme von CKD-Patienten aus EMPA-REG OUTCOME zur EMPA-KIDNEY Population eine Erhöhung der Mortalitätsinzidenz erreicht³. In einer supportiv durchgeführten Meta-Analyse der EMPA-KIDNEY und der EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) ist für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ein signifikanter Vorteil von Empagliflozin zu beobachten (siehe Abbildung 1). Ein vergleichbar hoher Anteil an Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung wurde in einer anderen kürzlich bewerteten SGLT2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)-Inhibitor Studie im selben Anwendungsgebiet beobachtet, die ebenfalls einen signifikanten Mortalitätsvorteil gezeigt hat [6].²

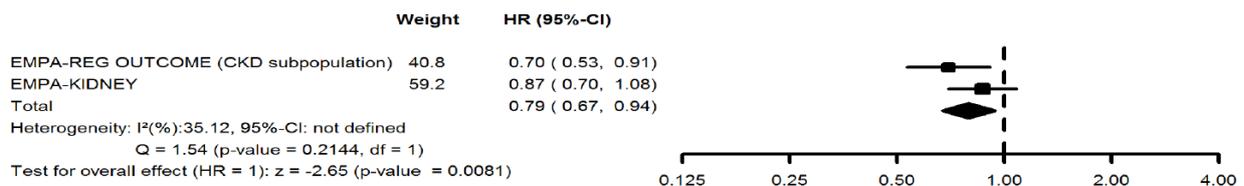
¹ dieser Effekt zeigt sich auch in der EMPA-KIDNEY Studie selbst: Patienten mit Hospitalisierung hatten ein signifikant fast 10-fach höheres Sterberisiko als Patienten ohne Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 9,53 [7,18; 12,64]; p-Wert <0.0001)

² Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bzw. kardiovaskulärer Erkrankung:

- EMPA-KIDNEY: 44,4% bzw. 26,7%
- EMPA-KIDNEY + EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) pooled: 59,0% bzw. 45,8%
- DAPA-CKD: 67,5% bzw. 37,4%

³ Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre für Gesamtmortalität in den jeweiligen Placebo-Armen:

EMPA-KIDNEY: 2,58, DAPA-CKD: 3,1, EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation): 3,86



Time to all-cause mortality - fixed effects model

Abbildung 1: Meta-Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) für den Endpunkt Gesamtmortalität (Modell mit fixen Effekten)

Morbidität

Renale Morbidität

Die chronische Nierenerkrankung ist eine unheilbare Erkrankung, bei der eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt und die je nach Grunderkrankung und Komorbiditäten unterschiedlich schnell fortschreitet [21]. Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Niere mit anderen Organsystemen führt die chronische Nierenerkrankung im Verlauf zu zunehmender *renal*er und *allgemeiner Morbidität* und einer erhöhten Hospitalisierungsrate [22, 23].

Die Progression der Nierenerkrankung besteht in der Abnahme der Nierenfunktion, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und üblicherweise definiert als die durchschnittliche Abnahme der eGFR pro Jahr in ml/min/1,73 m² (eGFR-Slope). Die Veränderung der GFR ist somit nicht nur ein klinischer Parameter der CKD, sondern beschreibt den tatsächlichen Zustand und Funktionsgrad der Nieren. Die Veränderung der GFR repräsentiert somit die Erkrankung selbst [24].

Den pathologisch beschleunigten GFR-Verlust und damit die Progression der Nierenerkrankung so früh wie möglich zu verlangsamen und das Erreichen des Nierenversagens zu vermeiden oder hinauszuzögern sind die zentralen Ziele der Therapie einer Nierenerkrankung [20].

Über die Stabilisierung der Nierenfunktion vermitteln sich die unterschiedlichen Effekte einer renal wirksamen Therapie, wie

- Verlangsamung der Krankheitsprogression [24, 25]
- Vermeidung von Nierenversagen [24, 25]
- Verringerung von Symptomen, Komplikationen und Hospitalisierungen [22, 23, 26]
- Ermöglichung eines sicheren, wirksamen Einsatzes von Arzneimitteln [20, 27]
- Erhalt der renalen Reserve für Akutsituationen oder für Erkrankungen, deren Verlauf durch eine stark eingeschränkte Nierenfunktion deutlich verkompliziert werden [28–31]

Dies bedeutet für die Definition patientenrelevanter Endpunkte der renalen Morbidität, dass die GFR ein zentraler Bestandteil der Endpunkte ist, um die unterschiedlichen Aspekte der renalen Morbidität abzubilden.

In der Studie EMPA KIDNEY wurden verschiedene renale Endpunkte untersucht, die die unterschiedlichen Aspekte der chronischen Nierenerkrankung abbilden:

- Nierenversagen

Wenn die Kapazität der Nieren so weit eingeschränkt ist, dass sie den Körper nicht mehr hinreichend entgiften können, spricht man von Nierenversagen [20, 32]. Gemäß der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* wird dieses Stadium der terminalen Niereninsuffizienz als Stadium 5 der CKD klassifiziert, definiert als $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [32]. Für Patienten wird dann üblicherweise eine sofortige Nierenersatztherapie erforderlich, meistens in Form einer Dialyse [33]. Die Dialyse ist eine lebenserhaltende Therapie, dennoch ist die Sterblichkeit der Patienten deutlich erhöht [16, 34, 35]. Die Dialysebehandlung macht es dem Patienten unmöglich, sein bisheriges Leben fortzuführen. Für den Patienten bedeutet die Dialyse eine Einschränkung der Ernährungsgewohnheiten, eine große terminliche Belastung und eine massive Einschränkung der Mobilität [16]. Hinzu kommt die erhöhte Symptomlast wegen der fehlenden kontinuierlichen Entgiftung des Körpers und Nebenwirkungen der Dialysebehandlung [36, 37]. Die Hospitalisierungsrate ist deutlich erhöht, sowohl durch die allgemeine Zunahme der Morbidität wie auch aufgrund der häufigen Infektionen und Shunt-Komplikationen [38–40]. Dies führt insgesamt zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten [14, 15, 41, 42].

Das chronische Nierenversagen ist für den Patienten von besonderer Schwere, weil es sich um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Der hohe Leidensdruck von Dialysepatienten wird durch die erhöhte Suizidrate oder in der Ablehnung der Weiterführung der lebenserhaltenden Dialyse deutlich [43].

Zusammenfassend zeigt dies eindringlich, dass es sich bei Nierenversagen um *äußerst schwerwiegende* Morbidität handelt.

In der Studie EMPA-KIDNEY reduziert Empagliflozin das Risiko für Nierenversagen⁴ signifikant um 27%. Die deutliche Verringerung des Risikos, ein Nierenversagen zu erleiden, ist nicht nur aufgrund der *besonderen Schwere* des Ereignisses, sondern auch aufgrund der *hohen Inzidenz* von *höchster therapeutischer Relevanz* [20].

- Progression der Nierenerkrankung

Die Verlangsamung des pathologisch beschleunigten GFR-Verlustes und somit der Progression der chronischen Nierenerkrankung ist eines der zentralen Therapieziele bei CKD und daher patientenrelevant [20, 44]. Für Patienten bedeutet eine Verzögerung der Progression der Nierenerkrankung weniger Morbidität und Hospitalisierungen, mehr

⁴ Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Nierenversagen entsprechend der vom G-BA im letzten CKD-Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigten KDIGO-Definition ausgewertet als „anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder dauerhafte Dialyse oder Nierentransplantation“

Zeit ohne Dialyse, und damit insgesamt mehr Zeit mit besserer Lebensqualität [22, 26, 27, 45–48].

Eine rapide fortschreitende Krankheitsprogression über einen relativ kurzen Zeitraum ist Ausdruck einer bedrohlichen Dynamik, die sich in der Regel fortsetzt, wenn nicht sogar schneller fortschreitet [49–52]. Beispielsweise führt eine eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ dazu, dass ein Patient mit einer noch relativ hohen Ausgangs-eGFR von knapp 60 ml/min/1,73m² bereits in das CKD-Stadium G4 eintritt [32].

Eine solch drastische Verschlechterung der Erkrankung bedeutet eine gravierende Progressionsdynamik und damit patientenrelevante schwerwiegende Morbidität.

In der EMPA-KIDNEY Studie wurde die Progression der Nierenerkrankung als deutlicher Nierenfunktionsverlust erhoben (eGFR-Reduktion um $\geq 40/50/57\%$), ergänzt um terminale Progressionsereignisse⁵. Zur Beschreibung der Endpunktergebnisse wird die in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA im Beschluss dargestellte Definition des Endpunkts mit einer „anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ “⁶ herangezogen [53–55]).

In der EMPA-KIDNEY Studie war der primäre Endpunkt definiert als „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“⁷. Für den primären Endpunkt hat die EMPA-KIDNEY Studie für Empagliflozin eine signifikante Risikoreduktion von 28% gezeigt. Das Risiko für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“⁶ wird innerhalb der medianen Beobachtungsdauer von 2,0 Jahren um 36% reduziert. Die Endpunktergebnisse belegen, dass Empagliflozin das Risiko für eine schwerwiegende Progression der Nierenerkrankung deutlich verringert.

- Akute Nierenschädigung

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 bleibenden Nierenschaden, schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher [56]. Das Risiko für akutes Nierenversagen wird durch hämodynamische Destabilisierung erhöht und ist daher bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz besonders hoch [57]. Der G-BA hat diesen Endpunkt bereits im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [58].

⁵ Anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ bzw. $\geq 50\%$ bzw. $\geq 57\%$ oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert)

⁶ Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert) oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

⁷ Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert) oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$) oder kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

Wenngleich die Patienten der EMPA-KIDNEY ein eher geringes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, zeigt sich unter der Behandlung mit Empagliflozin für den Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ ein deutlicher numerischer Vorteil, der knapp keine statistische Signifikanz erreicht.

Zusammenfassend zeigt sich in der EMPA-KIDNEY Studie die überlegene renale Wirksamkeit von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie über die unterschiedlichen Dimensionen der untersuchten renalen Endpunkte hinweg. Die Ergebnisse belegen konsistent und robust, dass Empagliflozin das Risiko für eine gravierende Progression der Nierenerkrankung reduziert sowie das Risiko für Nierenversagen signifikant und eindrücklich verringert. Somit führt Empagliflozin zu einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und begründet einen Zusatznutzen von **beträchtlichem** Ausmaß. Das chronische Nierenversagen fällt in die Kategorie besonders schwerwiegende Morbidität, da es nicht nur mit einem sehr hohen Leidensdruck verbunden ist, sondern es sich darüber hinaus auch um einen *unumkehrbaren* Zustand handelt. Dies unterstreicht das **beträchtliche** Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin.

Gesamthospitalisierungen

Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Nieren mit anderen Organsystemen, beeinträchtigt der fortschreitende Nierenfunktionsverlust den gesamten Organismus und führt - zusammen mit den bei CKD häufigen Komorbiditäten verschiedenster Art - zu einer allgemein erhöhten Morbidität von Patienten mit CKD [16, 59]. Entsprechend steigt auch das Risiko, dass eine Krankenhausbehandlung erforderlich wird [22, 23, 52]. Die Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen, sind vielfältig und reichen von Infektionen über renale und kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zu gastrointestinalen Ursachen [22, 60]. Nierenerkrankungen führen zudem häufig zu verlängerten Klinikaufenthalten [61, 62]. Bereits ab moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) wurde im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate beobachtet [22].

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) *schwerwiegende* Ereignisse ab. Bedingt durch den Krankenhausaufenthalt wird zudem die soziale Teilhabe sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eingeschränkt [14].

Hospitalisierungen bringen für CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen mit sich und stellen häufig ein erhöhtes Risiko für eine weitere und danach anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion dar [28, 63–66]. Deshalb kommt es häufig auch zu wiederholten Hospitalisierungen [65, 66]. Neben der Auswertung „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache“ ist daher auch die Auswertung, die auch die wiederholten Hospitalisierungen berücksichtigt, für die Nutzenbewertung relevant. Diesbezüglich wird in der Studie EMPA-KIDNEY unter Empagliflozin eine Risikoreduktion von 14% erreicht.

Die Vorteile von Empagliflozin hinsichtlich der Verringerung von Gesamthospitalisierungen, stellen für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegende Folgekomplikationen dar und belegen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin.

Kardiovaskuläre Morbidität

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger CKD wird insbesondere durch die der Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankung sowie das Vorliegen zusätzlicher Erkrankungen aus dem metabolisch-kardiovaskulären Formenkreis bestimmt. Bei CKD-Patienten ohne kardiovaskuläre oder metabolisch-diabetische Grund- oder Begleiterkrankung ist das kardiovaskuläre Risiko vergleichsweise gering [19, 20, 48].

Entsprechend zeigen sich für die Endpunkte der kardiovaskulären Morbidität im Endpunkt MACE⁸ und im Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ numerische Vorteile, die nicht statistisch signifikant sind. Für den Endpunkt Myokardinfarkt besteht ein numerischer Nachteil, der nicht statistisch signifikant ist.

Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Ein großer Teil der Nierenfunktionsstörungen bleibt anfangs unerkannt, da CKD-Patienten lange Zeit keine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands bemerken [26, 67] und Symptome wie Lethargie, Juckreiz, Muskelschmerzen, oder -krämpfe, Atemnot oder Appetitlosigkeit und Übelkeit erst im späteren Verlauf auftreten [67]. Durch die zunehmende allgemeine Morbidität und häufige Hospitalisierungen wird die Lebensqualität der Patienten mit fortschreitender Krankheitsprogression zunehmend beeinträchtigt [14, 68]. Erreichen die Patienten das Stadium des Nierenversagens und benötigen eine dauerhafte Dialysebehandlung, ist dies ein massiver Einschnitt in das Leben der Patienten. Die hohe Belastung durch Symptome und Nebenwirkungen führt zu einem erheblichen Leidensdruck. Entsprechend ist die Lebensqualität von Dialysepatienten stark eingeschränkt [15, 16, 42].

Daher unterstützen die signifikanten Vorteile in den Endpunkten „Nierenversagen“ und „Gesamthospitalisierungen“ einen Lebensqualitätsvorteil durch Empagliflozin. Da die Lebensqualität jedoch nicht unmittelbar erhoben wurde, kann der **Zusatznutzen** in der Kategorie Lebensqualität **nicht quantifiziert** werden.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der EMPA-KIDNEY Studie durch die visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens abgefragt. Unter Empagliflozin haben weniger Patienten (19% vs. 19,8%) eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands um mehr als 15% angegeben als unter Placebo. Ebenso berichteten mehr

⁸ Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, bestehend aus den folgenden Komponenten: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert), Myokardinfarkt (adjudiziert), Schlaganfall (adjudiziert) oder Kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

Patienten eine Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitszustands um 15% als unter Placebo (15,9% vs. 14,7%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Nebenwirkungen

Da das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) ausschließlich für UE, die zum Therapieabbruch führten und für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; schwerwiegende UE (SUE) wurden umfassend erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten, Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten und Auswertungen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA vorgelegt. Es wurden jeweils UE jeglichen Schweregrades (soweit erhoben) sowie schwerwiegende UE betrachtet.

In der EMPA-KIDNEY Studie zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion von SUE im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, sowohl für die *Gesamtrate SUE*, wie auch für die *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse*.

Darüber hinaus zeigt sich auch bei den UE nach SOC und PT ein signifikanter Vorteil für die SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe, sowohl für UE als auch für SUE. Ein weiterer signifikanter Vorteil ist für die SOC Gefäßerkrankungen UE als auch SUE zu beobachten.

Die Vorteile von Empagliflozin hinsichtlich der Verringerung des Risikos ein SUE zu erleiden, stellen für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegende Nebenwirkungen dar und belegen auch für die Dimension Nebenwirkungen den ***beträchtlichen Zusatznutzen*** von Empagliflozin.

Supportive Evidenz:

CKD-Subpopulationen aus EMPA-REG OUTCOME und EMPEROR-Reduced und -Preserved

Die CKD ist eine häufige Begleiterkrankung von Patienten mit metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen [48, 59, 69–73]. Daher wurde geprüft, inwieweit in früheren Studien mit Empagliflozin auch ein relevanter Anteil an Patienten mit CKD teilnahm. Identifiziert wurden die drei großen Outcome Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved.

Die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved durchliefen jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in den Anwendungsgebieten T2DM (EMPA-REG OUTCOME) sowie symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved). Die Nutzenbewertungsverfahren mündeten in einem Zusatznutzen im jeweiligen Anwendungsgebiet basierend auf der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation [54, 58, 74].

Patienten mit CKD sind Teil der jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen, auf Basis derer jeweils der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen über das Merkmal $eGFR \geq 45 - < 60$ und < 45 ml/min/1,73 m² (EMPA-REG OUTCOME) bzw. < 60 ml/min/1,73 m² (EMPEROR-Studien) untersucht, es wurden keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet [75–77]. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt [54, 58, 74]. Bereits auf Basis der Erstbewertung kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des Zusatznutzens der jeweiligen Gesamtpopulation auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der KDIGO-Definition ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² und/oder Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) ≥ 30 mg/g) aus den jeweiligen Studien selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“). Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse für die jeweiligen CKD-Subpopulation supportiv dargestellt.

Der Zusatznutzen für die Indikationserweiterung CKD leitet sich aus der EMPA-KIDNEY Studie ab.

Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus EMPA-REG OUTCOME

Die Studie EMPA-REG OUTCOME ist eine internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT an 7.028 Patienten mit T2DM und bestehender atherosklerotischer Begleiterkrankung, die Empagliflozin (10 mg, 25 mg) gegenüber einer Standardtherapie untersuchte. Es konnten Patienten bis zu einer $eGFR$ von mindestens 30 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden [78]. Als Patienten mit einer CKD entsprechend der KDIGO-Definition ($eGFR < 60$ und/oder $UACR \geq 30$ mg/g) wurden unter Berücksichtigung der für CKD zugelassenen Dosierung 2.359 Studienteilnehmer unter Empagliflozin 10 mg bzw. Placebo identifiziert (etwa ein Drittel der Studien-Gesamtpopulation).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus der EMPA-REG OUTCOME Studie supportiv dargestellt (Ergebnisse zu weiteren Endpunkten siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-2: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Mortalität
Gesamtmortalität
HR ^a : 0,70 [0,53; 0,91]; p=0,0081
Kardiovaskulärer Tod
HR ^a : 0,59 [0,43; 0,82]; p=0,0017
Renaler Tod
HR ^a >999,99 (0 Ereignisse im Placebo-Arm vs. 3 Ereignisse im Empagliflozin-Arm)
Morbidität
Renale Morbidität
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)
HR ^a : 0,58 [0,45; 0,75]; p<0,0001
Progression der Nierenerkrankung (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)
HR ^a : 0,54 [0,31; 0,92]; p=0,0242
Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)
HR ^a : 0,33 [0,13; 0,86]; p=0,0227
Akute Nierenschädigung
HR ^a : 0,62 [0,37; 1,06]; p=0,0785
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,52 [0,35; 0,77]; p=0,0010
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
HR ^a : 0,79 [0,65; 0,96]; P=0,0184

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert
Myokardinfarkt
HR ^a : 0,81 [0,58; 1,13]; p=0,2160
Schlaganfall
HR ^a : 1,12 [0,76; 1,67]; p=0,5616
Gesamthospitalisierungen
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,0036
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,75 [0,66; 0,87]; p<0,0001
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Die krankheitsspezifische Lebensqualität und der Gesundheitszustand wurden in der Studie EMPA-REG OUTCOME nicht unmittelbar untersucht. Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität [14]. Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutliche eingeschränkt [15]. Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-REG OUTCOME Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^a : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,3018
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,97 [0,95; <1,00]; p=0,0315
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^a : 0,88 [0,81; 0,95]; p=0,0019
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,91 [0,82; >1,00]; p=0,0531
UE, die zum Therapieabbruch führten
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^a : 0,91 [0,78; 1,06]; p=0,2084

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert
UE-Konzepte^c
Akutes Nierenversagen (SMQ) (UE)
RR ^a : 0,76 [0,59; 0,97]; p=0,0299
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)
RR ^a : 0,47 [0,31; 0,71]; p=0,0002
Genitalinfektionen (BIcMQ) (UE)
RR ^a : 2,63 [1,62; 4,27]; p<0,0001
Hypoglykämien (BIcMQ) (SUE)
RR ^a : 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350
UE nach SOC und PT^c
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR ^a : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0011
<i>PT Hyperglykämie (UE)</i> : RR ^a : 0,56 [0,47; 0,68]; p<0,0001
<i>PT Diabetes mellitus (ungenügend eingestellt) (UE)</i> : RR ^a : 0,61 [0,41; 0,91]; p=0,0136
<i>PT Hyperkaliämie (UE)</i> : RR ^a : 0,47 [0,30; 0,74]; p=0,0009
<i>PT Diabetes mellitus (UE)</i> : RR ^a : 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024
<i>PT Hypomagnesiämie (UE)</i> : RR ^a : 0,44 [0,24; 0,83]; p=0,0085
<i>PT Hypertriglyzeridämie (UE)</i> : RR ^a : 0,34 [0,16; 0,72]; p=0,0029
<i>PT Hypokaliämie (UE)</i> : RR ^a : 0,46 [0,22; 0,97]; p=0,0362
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,59 [0,39; 0,89]; p=0,0109
<i>PT Hyperglykämie (SUE)</i> : RR ^a : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132
SOC Herzerkrankungen
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,75 [0,66; 0,86]; p<0,0001
<i>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</i> : RR ^a : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148
<i>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</i> : RR ^a : 0,57 [0,33; 0,99]; p=0,0423
<i>PT Linksschenkelblock (UE)</i> : RR ^a : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132
<i>PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)</i> : RR ^a : 0,17 [0,04; 0,75]; p=0,0080
<u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,77 [0,65; 0,90]; p=0,0013
<i>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</i> : RR ^a : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148
<i>PT Koronare Herzerkrankung (SUE)</i> : RR ^a : 0,49 [0,27; 0,90]; p=0,0196
SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
<u>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (UE)</u> : RR ^a : 0,85 [0,75; 0,97]; p=0,0158
<i>PT Nierenversagen (UE)</i> : RR ^a : 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024
<i>PT Dysurie (UE)</i> : RR ^a : 4,06 [1,53; 10,78]; p=0,0023
<i>PT Polyurie (UE)</i> : RR ^a : 3,04 [1,21; 7,64]; p=0,0125

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert
SOC Untersuchungen
<p><u>SOC Untersuchungen (UE)</u>: RR^a: 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0172</p> <p><u>PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)</u>: RR^a: 0,45 [0,26; 0,77]; p=0,0029</p> <p><u>PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)</u>: RR^a: 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072</p>
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
<p><u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)</u>: RR^a: 0,79 [0,69; 0,91]; p=0,0011</p> <p><u>PT Periphere Ödeme (UE)</u>: RR^a: 0,54 [0,40; 0,74]; p<0,0001</p> <p><u>PT Ödeme (UE)</u>: RR^a: 0,32 [0,14; 0,75]; p=0,0057</p> <p><u>PT Periphere Schwellung (UE)</u>: RR^a: 0,46 [0,21; <1,00]; p=0,0438</p>
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
<p><u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)</u>: RR^a: 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0004</p> <p><u>PT Dyspnoe (UE)</u>: RR^a: 0,52 [0,35; 0,78]; p=0,0012</p> <p><u>PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)</u>: RR^a: 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072</p>
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
<p><u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</u>: RR^a: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0372</p> <p><u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)</u>: RR^a: 0,53 [0,28; <1,00]; p=0,0453</p>
SOC Gefäßerkrankungen
<p><u>PT Hypertonie (UE)</u>: RR^a: 0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0232</p>
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
<p><u>PT Anämie (UE)</u>: RR^a: 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0030</p>
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
<p><u>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)</u>: RR^a: 0,69 [0,50; 0,95]; p=0,0240</p> <p><u>PT Vertigo (UE)</u>: RR^a: 0,54 [0,33; 0,91]; p=0,0179</p>
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
<p><u>PT Obstipation (UE)</u>: RR^a: 0,65 [0,46; 0,92]; p=0,0146</p> <p><u>PT Dyspepsie (UE)</u>: RR^a: 0,51 [0,29; 0,89]; p=0,0153</p>
SOC Leber- und Gallenerkrankungen
<p><u>SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE)</u>: RR^a: 0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0105</p>
SOC Erkrankungen des Nervensystems
<p><u>PT Stenose der Arteria carotis (UE)</u>: RR^a: 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350</p>

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
<i>PT Balanoposthitis (UE):</i> RR ^a : 7,10 [1,62; 31,18]; p=0,0024
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.
b: eGFR <10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn.
c: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; 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: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

In der Dimension **Mortalität** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin in den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskulärer Tod“ in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie mit einer relativen Risikoreduktion von 30% bzw. von 41%.

In der Dimension **Morbidität** spiegeln sich die Vorteile von Empagliflozin konsistent über die verschiedenen renalen Endpunkte in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie wider. Empagliflozin reduziert die renale Morbidität deutlich. Konkret belegen dies die signifikant positiven Ergebnisse zu den Endpunkten „Progression der Nierenerkrankung“ (relative Risikoreduktion um 46%), des Nierenversagens (relative Risikoreduktion um 67%), sowie der „akuten Nierenschädigung“ (relative Risikoreduktion um 38%). Neben der renalen Morbidität wird – vor dem Hintergrund des höheren kardiovaskulären Risikos – auch die kardiovaskuläre Morbidität durch Empagliflozin verbessert. So zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse im kombinierten Endpunkt „MACE“⁹ (relative Risikoreduktion um 21%). Die positiven Effekte von Empagliflozin auf die Morbidität zeigen sich außerdem im Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“, die signifikant reduziert werden konnten.

In der EMPA-REG OUTCOME Studie wurden Daten zur **Lebensqualität** nicht unmittelbar erhoben. Da die Lebensqualität durch Hospitalisierungen und Nierenversagen stark eingeschränkt wird [14, 15], deuten die beobachteten signifikanten Vorteile zu diesen Endpunkten

⁹ Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, bestehend aus den folgenden Komponenten: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert), Myokardinfarkt (adjudiziert), Schlaganfall (adjudiziert) oder kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

darauf hin, dass Empagliflozin einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat.

In der Dimension **Nebenwirkungen** zeigen die Auswertungen in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie eine umfassende Verringerung des Risikos unerwünschter Ereignisse. Dies zeigt sich sowohl als Vorteil für die *Gesamtrate SUE* und die *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse*, als auch anhand signifikanter Risikoreduktionen über eine breite Palette an SOC und PT hinweg, denen kaum Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt belegen die Ergebnisse ein überaus positives Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie konsistent mit den Ergebnissen für die Studien-Gesamtpopulation bezüglich der Vorteile für die Mortalität, die renale und kardiovaskuläre Morbidität sowie hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Vorteile waren maßgeblich für den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation [79]. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse der nach KDIGO definierten CKD-Subpopulation die Übertragbarkeit des Zusatznutzens aus der Erstbewertung auf Patienten mit CKD.

Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus EMPEROR-Reduced und -Preserved

Bei den beiden Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved handelt es sich um parallel geplante Studien mit nahezu identischem Studiendesign („Schwesterstudien“). Beide Studien sind internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT, die Empagliflozin (10 mg) gegenüber einer optimierten Standardtherapie untersuchen. Dabei untersuchte die Studie EMPEROR-Reduced 3.730 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF, LVEF \leq 40) und EMPEROR-Preserved 5.988 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_pEF, LVEF $>$ 40). Es konnten jeweils Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 20 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden [80, 81].

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden in früheren Nutzenbewertungsverfahren auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation bereits bewertet [54, 58]. In der Bewertung wurde das Merkmal „eGFR-Wert zu Studienbeginn \geq 60 vs. $<$ 60 ml/min/1,73 m²“ untersucht und für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kein abweichender Zusatznutzen gegenüber der Gesamtpopulation festgestellt.

Für das vorliegende Dossier wurden basierend auf der KDIGO-Definition (eGFR $<$ 60 und/oder UACR \geq 30 mg/g) 2.554 (EMPEROR-Reduced) und 4.056 (EMPEROR-Preserved) Studienteilnehmer als „CKD-Subpopulation“ identifiziert (etwa jeweils zwei Drittel der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation).

Diese CKD-Subpopulationen der beiden EMPEROR-Studien wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen ausreichend vergleichbar sind [82] und eine gepoolte Betrachtung der Studien

grundsätzlich präspezifiziert war¹⁰ (Details siehe Abschnitt 4.2.5.3). Im Folgenden wird daher auf die Ergebnisse der gepoolten Analyse eingegangen.

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist für CKD-Patienten äußerst relevant, da die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens ist [48, 83]. Das bedeutet, dass das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dominant im Vordergrund steht. Häufig versterben die Patienten, an kardiovaskulären Komplikationen bevor sie das Nierenversagen als Endstadium der CKD erreichen [48, 84]. Diese Aspekte gilt es bei der Beurteilung der Effekte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD zu berücksichtigen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus den EMPEROR-Studien supportiv dargestellt (Ergebnisse zu weiteren Endpunkten siehe Abschnitt 4.3.1.4.2).

Tabelle 4-3: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD-Subpopulation)

EMPEROR (Pooled)	
Endpunkt	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamtmortalität	HR ^a : 0,94 [0,84; 1,06]; p=0,3271
Kardiovaskulärer Tod	HR ^a : 0,88 [0,75; 1,02]; p=0,0903
Renaler Tod	HR ^a : 0,40 [0,14; 1,15]; p=0,0896
Morbidität	
Renale Morbidität	
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)	HR ^a : 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0144
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ^c ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)	HR ^a : 0,67 [0,48; 0,93]; p=0,0183

¹⁰ Für die beiden Studien (Gesamtpopulationen) wurde prospektiv eine gepoolte Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten geplant. Der dazugehörige statistische Analyseplan war integraler Bestandteil des statistischen Plans der Studienprotokolle der beiden einzelnen Studien und wurde finalisiert, bevor der erste Patient in die jeweilige Studie eingeschlossen wurde.

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)
HR ^a : 0,65 [0,40; 1,07]; p=0,0900
Akute Nierenschädigung
HR ^a : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0072
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,70 [0,62; 0,79]; p<0,0001
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,70 [0,61; 0,82]; p<0,0001
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
HR ^a : 0,79 [0,72; 0,88]; p<0,0001
Myokardinfarkt
HR ^a : 1,31 [0,87; 1,99]; p=0,2007
Schlaganfall
HR ^a : 1,11 [0,83; 1,49]; p=0,4636
Gesamthospitalisierungen
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,91 [0,85; 0,97]; p=0,0070
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,91 [0,83; 0,98]; p=0,0193
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Lebensqualität (KCCQ-OSS)
<u>Verschlechterung um mindestens 5 Punkte^b</u> RR ^a : 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0005
<u>Verbesserung um mindestens 5 Punkte^b</u> RR ^c : 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0008
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^a : 0,87 [0,76; 0,98]; p=0,0226
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^c : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2595

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-VAS)
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^a : 0,93 [0,84; 1,04]; p=0,2183
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^b</u> RR ^c : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2276
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^a : 0,98 [0,97; >1,00]; p=0,0871
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,2953
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^a : 0,93 [0,89; 0,97]; p=0,0003
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,94 [0,89; 0,99]; p=0,0191
UE, die zum Therapieabbruch führten
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^a : 0,96 [0,88; 1,06]; p=0,4355
UE-Konzepte^d
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ) (UE)
RR ^a : 1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0317
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition)
RR ^a : 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0091 (UE)
RR ^a : 0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0209 (SUE)
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)
RR ^a : 0,74 [0,62; 0,89]; p=0,0009
Leberschaden (narrow SMQ)
RR ^a : 0,80 [0,65; 0,98]; p=0,0300 (UE)
RR ^a : 0,65 [0,44; 0,98]; p=0,0402 (SUE)
Gicht (PT-basierte Definition)
RR ^a : 0,72 [0,55; 0,93]; p=0,0123

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Genitalinfektionen (narrow BICMQ)
RR ^a : 2,38 [1,54; 3,69]; p<0,0001 (UE) RR ^a : 0,20 [0,04; 0,89]; p=0,0190 (SUE)
UE nach SOC und PT^d
SOC Herzerkrankungen
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,87 [0,82; 0,92]; p<0,0001 <u>PT Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001 <u>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,69 [0,52; 0,91]; p=0,0085 <u>PT Akute Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350 <u>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</u> : RR ^a : 0,58 [0,35; 0,97]; p=0,0338 <u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,84 [0,79; 0,90]; p<0,0001 <u>PT Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001 <u>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,68 [0,52; 0,90]; p=0,0068 <u>PT Akute Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR ^a : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0015 <u>PT Hyperkaliämie (UE)</u> : RR ^a : 0,83 [0,71; 0,89]; p=0,0265 <u>PT Hyperurikämie (UE)</u> : RR ^a : 0,67 [0,55; 0,82]; p<0,0001 <u>PT Gicht (UE)</u> : RR ^a : 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0188 <u>PT Diabetes Typ 2 (UE)</u> : RR ^a : 0,63 [0,43; 0,92]; p=0,0164 <u>PT Hypomagnesiämie (UE)</u> : RR ^a : 0,37 [0,20; 0,71]; p=0,0016 <u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0071
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
<u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,87 [0,79; 0,97]; p=0,0108 <u>PT Schmerzen in einer Extremität (UE)</u> : RR ^a : 0,71 [0,51; 0,99]; p=0,0397
SOC Untersuchungen
<u>SOC Untersuchungen (UE)</u> : RR ^a : 0,86 [0,75; 0,98]; p=0,0204
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
<u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)</u> : RR ^a : 0,78 [0,68; 0,91]; p=0,0009 <u>PT Anämie</u> : RR ^a : 0,73 [0,60; 0,89]; p=0,0013 <u>PT Eisenmangelanämie</u> : RR ^a : 0,59 [0,38; 0,91]; p=0,0169 <u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)</u> : RR ^a : 0,60 [0,41; 0,86]; p=0,0051
SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
<u>PT Akute Nierenschädigung (UE)</u> : RR ^a : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082 <u>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SUE)</u> : RR ^a : 0,76 [0,65; 0,89]; p=0,0006

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<i>PT Akute Nierenschädigung (SUE)</i> : RR ^a : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082
<i>PT Nierenversagen (SUE)</i> : RR ^a : 0,37 [0,21; 0,67]; p=0,0005
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUE): RR ^a : 0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0398
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
<i>PT Bronchitis (UE)</i> : RR ^a : 0,72 [0,56; 0,91]; p=0,0071
SOC Gastrointestinale Erkrankungen
<i>PT Obstipation (UE)</i> : RR ^a : 1,37 [1,06; 1,78]; p=0,0171
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
<i>PT Hauteinrisse (UE)</i> : RR ^a : 2,01 [1,21; 3,33]; p=0,0060
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.
a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.
b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.4.2.1.3).
c: eGFR <10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn.
d: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; 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: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

In der Dimension **Mortalität** zeigen sich numerische Vorteile von Empagliflozin in den nicht-konfirmatorisch ausgelegten Endpunkten „Gesamtmortalität“, „kardiovaskulärer Tod“ und „renalere Tod“ in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien.

In der Dimension **Morbidität** werden für Empagliflozin anhand der Ergebnisse zu verschiedenen renalen Endpunkten in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien statistisch signifikante Vorteile erreicht. Empagliflozin reduziert das Risiko einer Progression der

Niereninsuffizienz¹¹ statistisch signifikant um 33% (relative Risikoreduktion). Darüber hinaus wird das relative Risiko der Komplikation der akuten Nierenschädigung um 27% signifikant vermindert. In dem Endpunkt Nierenversagen zeigt sich ein numerischer Vorteil, der statistisch nicht signifikant ist. Hierbei ist die geringe Inzidenz für Nierenversagen in der Studienpopulation zu beachten. Neben den renalen Vorteilen belegen die Ergebnisse eine deutliche Verbesserung der für die Patienten im Vordergrund stehenden *Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität*. Konkret senkt Empagliflozin das Risiko, aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, um 30% (relative Risikoreduktion). Auch das Risiko für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wird durch Empagliflozin statistisch signifikant vermindert.

In der Dimension *Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* belegen die patientenberichteten Ergebnisse zum Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary Score (KCCQ-OSS) die deutlichen Vorteile von Empagliflozin für die Lebensqualität der Patienten. Dies zeigen die statistisch signifikanten positiven Ergebnisse der entsprechenden Responderanalysen, sowohl basierend auf dem etablierten Responsekriterium von mindestens 5 Punkten (signifikanter Vorteil für Verbesserung und Verschlechterung), als auch für das Responsekriterium von mindestens 15 Punkten (signifikanter Vorteil für Verschlechterung und numerischer Vorteil für Verbesserung, der vor dem Hintergrund der relativ hohen Ausgangswerte zu interpretieren ist). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verschlechtert eine CKD die Prognose zusätzlich und erhöht die Progredienz des zu erwartenden Krankheitsverlaufs. Für die untersuchte Population ist daher insbesondere die Vermeidung weiterer Lebensqualitätseinschränkungen relevant. Die hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität beobachteten deutlichen Vorteile werden gestützt durch die numerischen Vorteile zum allgemeinen Gesundheitszustand, anhand der Auswertungen zum Fragebogen des EQ-VAS.

In der Dimension *Nebenwirkungen* zeigen die Auswertungen in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien eine umfassende Verringerung des Risikos unerwünschter Ereignisse. Dies zeigt sich sowohl als Vorteil für die Gesamtrate SUE, auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, als auch anhand signifikanter Risikoreduktionen über eine breite Palette an SOC und PT hinweg, denen kaum Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse ein überaus positives Nebenwirkungsprofil und belegen, dass insbesondere schwerwiegende Ereignisse unter Empagliflozin vermindert werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus den CKD-Subpopulationen der EMPEROR-Studien konsistent mit den Ergebnissen für die jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen bezüglich der Vorteile für die renale Morbidität, die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität und die Gesamthospitalisierungen, die Lebensqualität, sowie hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Vorteile waren maßgeblich für den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtpopulationen [85, 86]. Somit bestätigen die vorliegenden

¹¹ Bezogen auf die bewertungsrelevante Definition „mit einer prozentualen Abnahme um 50%“. In den weiteren Endpunktdefinitionen zur Progression der Niereninsuffizienz werden numerische Vorteile beobachtet, die nicht statistisch signifikant sind (siehe Abschnitt 4.3.1.4.2.1.2.1).

Ergebnisse auch unter Anwendung der KDIGO-Definition für CKD die Übertragbarkeit des Zusatznutzens aus der jeweiligen Erstbewertung auf Patienten mit CKD.

Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext

Durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie bildet die EMPA-KIDNEY Studie ein versorgungsnahes CKD-Patientenkollektiv ab:

Die Anteile der eingeschlossenen CKD-Grunderkrankungen entsprechen den in der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)-Leitlinie berichteten Ursachen der chronischen Nierenerkrankung (siehe Abbildung 2: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]).

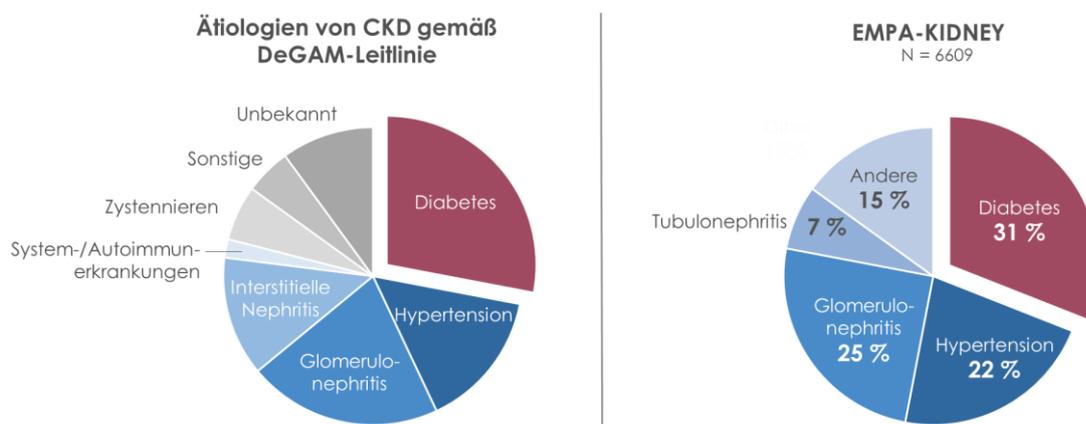


Abbildung 2: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]

Ebenso wird über den Einschluss von Patienten über breite eGFR- und Albuminurie-Bereiche ein umfassendes und versorgungsrelevantes Spektrum von Nierenerkrankungen abgedeckt [1, 2].

Darüber hinaus konnten – anders als in der vom G-BA bereits im Anwendungsgebiet der CKD bewerteten Studie – in die Studie EMPA-KIDNEY auch Patienten eingeschlossen werden, die nicht mit Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin1 (AT1)-Antagonisten behandelt wurden, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Indikation [6]. Diese Patienten machten in der EMPA-KIDNEY Studie 15% der Studienpopulation aus. Eine vergleichbare Größenordnung zeigt sich im Versorgungsalltag [1, 2].

Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht somit auch Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen pivotalen CKD-Studien entweder gänzlich ausgeschlossen oder deutlich unterrepräsentiert waren [1–13].

Somit wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche und versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.2). Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPA-KIDNEY Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.

Die Ergebnissicherheit der Studie EMPA-KIDNEY ist mit insgesamt 6.609 eingeschlossenen Patienten, die aus 8 Ländern in 241 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,0 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit über 6.600 eingeschlossenen Patienten ist die EMPA-KIDNEY Studie die bislang größte SGLT2-Inhibitor-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet.

Aus der hohen Aussagekraft und Ergebnissicherheit resultiert aus der Studie EMPA-KIDNEY für Empagliflozin gesamthaft ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT.

Die in den supportiv vorgelegten Studien gezeigten positiven Effekte bestätigen die Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD und erhöhen die Aussagesicherheit zusätzlich.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

Mit der EMPA-KIDNEY Studie wird eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY Studie sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz.

Die Studienergebnisse belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie allein. Konkret wird durch Empagliflozin eine gravierende **Progression der Nierenerkrankung** aufgehalten und das Risiko für chronisches **Nierenversagen** maßgeblich verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für **Gesamthospitalisierungen** und für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**. Über die direkten Effekte hinaus bedeuten diese Ergebnisse mittelbar eine Senkung des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung der Lebensqualität [14, 15, 42, 43].

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stellen die oben dargestellten, beobachteten deutlichen Vorteile von Empagliflozin für den Patienten eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zVT dar und begründen einen Zusatznutzen von **beträchtlichem** Ausmaß.

Von besonderer Relevanz für die Patienten ist dabei die Verringerung des Risikos, unwiederbringlich in das Stadium des Nierenversagens einzutreten. Die dauerhafte Nierenersatztherapie ist für den Patienten von besonderer Schwere, weil es sich um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Es wird für den Patienten unmöglich, sein bisheriges Leben weiterzuführen. Die eingeschränkte Nierenfunktion und die häufigen Dialysebehandlung gehen mit belastenden Symptomen und Nebenwirkungen einher und verursachen einen erheblichen Leidensdruck. Der hohe Schweregrad sowie die Endgültigkeit des Nierenversagens unterstreichen das **beträchtliche Ausmaß** des Zusatznutzens von Empagliflozin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Supportive Evidenz: EMPA-REG Outcome sowie EMPEROR-Reduced und -Preserved

Für das vorliegenden Dossier wurden aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit Auswertungen zu den jeweiligen nach KDIGO definierten CKD-Subpopulationen der drei Studien präsentiert. Die Ergebnisse zeigen sich konsistent mit der Erstbewertung. Somit bestätigt sich auch unter Anwendung der KDIGO-Definition für CKD die Übertragbarkeit des Zusatznutzens aus der jeweiligen Erstbewertung auf Patienten mit CKD.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der supportiv dargestellten Studien nochmals die Wirksamkeit von Empagliflozin auch bei CKD-Patienten aus anderen Indikationen:

Der Zusatznutzen von Empagliflozin in den Anwendungsgebieten T2DM und chronische Herzinsuffizienz wurde unter anderem auf Basis der Vorteile bei patientenrelevanten, renalen Endpunkten abgeleitet. Konkret waren dies Vorteile in den Endpunkten „Nierenversagen“ (Patienten mit T2DM, EMPA-REG OUTCOME), „SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (HFpEF, EMPEROR-Reduced) sowie „Akute Nierenschädigung“ (HFpEF, EMPEROR-Preserved). Auch in der nach KDIGO definierten CKD-Subpopulation werden positive renale Effekte beobachtet. Das heißt, dass Empagliflozin renale Vorteile unabhängig vom Vorliegen anderer Haupterkrankung als die CKD bietet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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 CKD (*Patientenpopulation*) im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) (*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. Das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet lautet: „Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz“ [88].

Intervention

Die Intervention Empagliflozin soll gemäß Fachinformation von Empagliflozin [88] verabreicht werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA für das Anwendungsgebiet der CKD bestimmte zVT lautet: „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)“ [89].

Endpunkte

Die zu berücksichtigenden Studien sollen gemäß AM-NutzenV [90] Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten.

Studientyp

RCT stellen, neben systematischen Übersichten von RCT, laut G-BA Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe dar [91] weshalb nur dieser Studientyp berücksichtigt wird.

Studiendauer

In einem zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der CKD wurden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen seitens des IQWiG herangezogen [92] und vom G-BA im zugehörigen Beschluss berücksichtigt [53].

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 4-4 zusammengefasst:

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

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Empagliflozin 10 mg gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)	A3	Andere Vergleichstherapie als E3

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <u>Mortalität</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod • Renaler Tod <u>Morbidität</u> <ul style="list-style-type: none"> • Renale Morbidität • Kardiovaskuläre Morbidität • Gesamthospitalisierungen <u>Lebensqualität und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand (EQ-VAS) • Lebensqualität (KCCQ) <u>Nebenwirkungen</u> <ul style="list-style-type: none"> • 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/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 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 26.06.2023 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](http://www.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/anzneimittel-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 28.06.2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO), Clinical Data (Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur [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 –ergebnissen¹². 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

¹² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. 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 4-4). 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)¹³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁴ bzw. STROBE-Statements¹⁵ 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 Studien erfolgte entsprechend der durch das CONSORT Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart [siehe Anhang 4-E]) vorgegebenen Standards auf Basis der Studienprotokolle, der Studienberichte, der statistischen Analysepläne 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

¹³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patienten¹⁶ der in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie EMPA-KIDNEY sowie in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved werden für die vorliegende Fragestellung anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben:

Demographische Charakteristika (siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-56, Tabelle 4-91)

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

Klinische Charakteristika (siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-57, Tabelle 4-92)

- Nierenerkrankungsbezogene Charakteristika

¹⁶ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

- eGFR [ml/min/1,73m²]
- UACR [mg/g]
- KDIGO Risikoklasse
- Primäre Ursache der Nierenerkrankung (nur in EMPA-KIDNEY erfasst)
- Weitere Charakteristika
 - Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule [mmHg])
 - Hypercholesterinämie in der Anamnese (nur in EMPEROR erfasst)
 - Diabetesstatus
 - Glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) [%] nach Diabetesstatus
 - Body-Mass-Index (BMI) [kg/m²]
- Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese¹⁷

Medikamentöse Therapien zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten

Therapien zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipoproteinämie sind in Tabelle 4-16, Tabelle 4-58 und Tabelle 4-93 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte

Unabhängig von der grundsätzlichen Patientenrelevanz der unten aufgeführten Endpunkte ist bei deren Bedeutung zu beachten, dass die Mortalität und Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CKD durch die jeweilige Ursache der CKD sowie vom Vorliegen weiterer Erkrankungen bestimmt wird [59, 93, 94]. Je nach der jeweiligen Grundkonstellation ihrer Erkrankungen lassen sich die Patienten mit CKD in ein kardiovaskulär-renales Risikokontinuum einordnen (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1). Das bedeutet, dass für jeden Patienten ein unterschiedliches Risiko in Abhängigkeit seiner Grundkonstellation im Vordergrund steht.

¹⁷ Für die Studie EMPA-KIDNEY umfasst dies: transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung oder Herzinsuffizienz. Für die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurde das Charakteristikum nicht aufgeführt, da 100% der Population eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die Bedeutung der Endpunkte für den Patienten immer auch im Kontext der jeweiligen Risikoausprägung zu bewerten.

Für die Patienten der EMPA-KIDNEY Studie bedeutet dies: Aufgrund der versorgungsnahen Studienpopulation mit repräsentativen Anteilen verschiedener CKD-Grunderkrankungen und vergleichsweise niedrigen Albuminurie-Werten, hat dieses Kollektiv ein eher geringeres kardiovaskuläres Risiko bei relativ hohem Risiko für die Progression ihrer Nierenerkrankung.

Am anderen Ende des Kontinuums stehen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD. Bei diesen Patienten ist die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens und maßgeblich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten verantwortlich [48, 95]. Es ist wesentlich wahrscheinlicher, dass diese Patienten frühzeitig an einer kardiovaskulär-bedingten Komplikation versterben, als dass diese das Endstadium der CKD erreichen [48, 84].

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität gemäß AM-NutzenV [90], G-BA Verfahrensordnung [96] und Niederschrift zur G-BA Beratung stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet [89] einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit CKD ist sehr unterschiedlich und erhöht sich mit dem Vorliegen verschiedener Risikofaktoren [19, 97]. Es ist insbesondere abhängig von der Grunderkrankung der CKD, dem CKD-Stadium und dem Vorliegen von Komorbiditäten [1, 34, 97].

Eine große populationsbasierte Gesundheitsstudie hat das Mortalitätsrisiko der Probanden in Abhängigkeit vom Vorliegen der Erkrankungen CKD, T2DM und chronischer Herzinsuffizienz untersucht [19]. Die Ergebnisse zeigen, dass das Mortalitätsrisiko von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung durch die CKD allein – also CKD ohne Diabetes mellitus Typ 2 oder chronische Herzinsuffizienz – insgesamt nur relativ wenig ansteigt. Das zusätzliche Vorliegen eines T2DM und insbesondere das einer chronischen Herzinsuffizienz, erhöht das Mortalitätsrisiko¹⁸ [19].

¹⁸ CKD ohne Diabetes und ohne CHF: HR [95%-KI]: 1,18 [1,02; 1,37]

CKD + Diabetes: HR [95%-KI]: 1,73 [1,34; 2,23]

CKD + CHF: HR [95%-KI]: 3,60 [2,68; 4,84]

CKD + Diabetes + CHF: HR [95%-KI]: 3,97 [2,82; 5,58]

Als prädiktiv für eine erhöhte Mortalität bei CKD gelten Nierenversagen sowie Hospitalisierungen [16–18]¹⁹.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie (Hauptevidenz) und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

- *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*

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

Renaler Tod

Patientenrelevanz

Die EMA führt in Ihrer Leitlinie „*Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency*“ die renale Mortalität, neben der Gesamtmortalität, als einen relevanten Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Prävention oder Verlangsamung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz auf [44]. Die renale Mortalität stellt demnach einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Auch in der Niederschrift zur G-BA Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die renale Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [89].

Ein rein „renaler Tod“ liegt dann vor, wenn der Patient an einer Vergiftung des Körpers (Urikämie) durch fehlende renale Ausscheidung von Stoffwechselprodukten verstirbt. Können die Nieren die körpereigene Entgiftungsfunktion nicht mehr erfüllen, muss diese durch eine Ersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) gewährleistet werden. Ein renaler Tod als solcher tritt somit nur dann ein, wenn keine Dialyse durchgeführt wird und keine Möglichkeit für eine Nierentransplantation besteht.

¹⁹ Dieser Effekt zeigt sich auch in der EMPA-KIDNEY Studie selbst: Patienten mit Hospitalisierung hatten ein signifikant fast 10-fach höheres Sterberisiko als Patienten ohne Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 9,53 [7,18; 12,64]; p-Wert <0.0001)

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der Studie EMPA-KIDNEY:

- *Zeit bis zum Auftreten von renalem Tod* (adjudiziert)

Operationalisierung in der supportiv dargestellten Studie EMPA-REG OUTCOME:

- *Zeit bis zum Tod aufgrund von Nierenerkrankung*

Operationalisierung in den supportiv dargestellten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved:

- *Zeit bis zum Auftreten von renalem Tod* (adjudiziert)

Der Endpunkt basiert auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Kardiovaskulärer Tod

Patientenrelevanz

Die kardiovaskuläre Mortalität ist als Mortalitätsendpunkt patientenrelevant. Auch in der Niederschrift zur G-BA Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die kardiovaskuläre Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [89].

Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko hängt neben der Grunderkrankung der CKD maßgeblich von den Begleiterkrankungen ab und ist beim Patienten mit Diabetes mellitus und insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz deutlich erhöht [48]. Um das kardiovaskuläre Risiko von Nierenpatienten einzuschätzen, empfiehlt die DEGAM-Leitlinie zur Versorgung nicht dialysepflichtiger CKD-Patienten gängige kardiovaskuläre Scoringverfahren ohne Berücksichtigung der eGFR, weil die Nierenerkrankung bei nicht-dialysepflichtigen Patienten relativ wenig zur Risikovorhersage beiträgt [20].

Erst im Spät- bzw. Endstadium der Nierenerkrankung fällt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch die Nierenerkrankung selbst mehr ins Gewicht, wenn eine problematische Hämodynamik und Elektrolytimbalancen (v. a. Hyperkaliämie) und dadurch bedingte Arrhythmien eine größere Rolle spielen [48].

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

- *Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod (adjudiziertem)*

Der Endpunkt basiert auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.1 Renale Morbidität

Bedeutung der renalen Morbidität im Anwendungsgebiet CKD

Die chronische Nierenerkrankung ist eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung, bei der eine irreversible Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt und die je nach Grunderkrankung und Komorbiditäten unterschiedlich schnell fortschreitet [21].

Die Progression der Nierenerkrankung besteht in der Abnahme der Nierenfunktion. Die Nierenfunktion wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen [20]. Die Veränderung der GFR ist somit nicht nur ein klinischer Parameter der CKD, sondern beschreibt den tatsächlichen Zustand und Funktionsgrad der Nieren. Die Veränderung der GFR repräsentiert somit die Erkrankung selbst [24].

Der Verlust der Nierenfunktion wird üblicherweise definiert als die durchschnittliche Abnahme der eGFR pro Jahr in ml/min/1,73 m² (eGFR-Slope). Altersgerecht ist eine Abnahme von etwa 1 ml/min/1,73 m²/Jahr ab ungefähr dem 40. Lebensjahr [101]. Fällt die eGFR schneller ab, deutet dies auf einen pathologischen Verlust der Nierenfunktion hin. Ein Behandlungseffekt auf die eGFR zwischen 0,75 und 1 ml/min/1,73 m²/Jahr gilt als sicherer Prädiktor für einen klinischen Benefit hinsichtlich der Progression der CKD [25].

Den pathologisch beschleunigten GFR-Verlust und damit die Progression der Nierenerkrankung so früh wie möglich zu verhindern oder zu verlangsamen ist zentrales Ziel der Therapie einer Nierenerkrankung [20].

Über die Stabilisierung der Nierenfunktion vermitteln sich die unterschiedlichen Effekte einer renal wirksamen Therapie, wie

- Verlangsamung der Krankheitsprogression [20, 24, 50]

Je stabiler die Nierenfunktion gehalten werden kann, desto langsamer schreitet die Erkrankung fort und desto geringer ist die Zunahme der Morbidität.

Besonders wichtig ist es dabei, drastische Krankheitsverläufe zu verhindern. Eine rapide fortschreitende Krankheitsprogression über einen relativ kurzen Zeitraum ist Ausdruck

einer bedrohlichen Dynamik, die sich in der Regel fortsetzt, wenn nicht sogar immer schneller fortschreitet [49–52].

In diesen Prozess möglichst früh einzugreifen, entspricht dem Wunsch der Patienten, wie das Statement der Interessenvertretung der U.S. amerikanischen National Kidney Foundation deutlich zum Ausdruck bringt:

„Als Menschen, die mit Nierenerkrankung leben und die Stadien der Erkrankung durchlaufen haben, fragen wir uns oft, wie der Verlauf unserer Erkrankung und unseres Lebens durch frühere Diagnose und Therapie hätte verändert werden können. [...] Wir würden gern Medikamente nehmen, die eine belegte Wirksamkeit für die Prävention der Progression der Nierenerkrankung haben. Die späteren Stadien der Erkrankung haben – noch vor der Entwicklung von Nierenversagen – Konsequenzen für uns und unsere Familien“ [24].

- Vermeidung von Nierenversagen [20, 50, 102, 103]
Beträgt die eGFR weniger als 15 ml/min/1,73 m², liegt ein Nierenversagen vor, da die Nieren nicht mehr in der Lage sind, das Blut ausreichend zu reinigen [20]. Das Nierenversagen ist das terminale Erkrankungsstadium der CKD.
- Verringerung von Symptomen, Komplikationen und Hospitalisierungen [22, 26]
Anders als viele anderen Erkrankungen verläuft die CKD oft lange Zeit asymptomatisch. Aufgrund der zentralen Stellung der Nieren in vielen wichtigen Regelkreisläufen des Körpers sind jedoch schon geringfügige Funktionseinschränkungen der Nieren mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen in anderen Organsystemen assoziiert [104–109]. Schon ab einer GFR von 60 ml/min/1,73m² steigt das Risiko für Hospitalisierungen verschiedenster Ursachen deutlich an [22, 60, 110]. Bei Hypertoniepatienten zeigt sich zudem, dass der Blutdruck immer schwerer einstellbar wird, was sich umgekehrt wiederum ungünstig auf die Nieren auswirkt [111]. Entsprechend hilft die Stabilisierung der Nierenfunktion die Morbiditätslast der Patienten zu mindern und sorgt für einen Erhalt der renalen Reserve für Akutsituationen.
- Ermöglichung eines sicheren, wirksamen Einsatzes von Arzneimitteln [20, 26, 27]
Eine ausreichende Nierenfunktion ist für den Patienten hinsichtlich seiner Arzneimitteltherapie relevant, da viele Arzneimittel bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt oder nicht mehr in der therapeutisch optimalen Dosierung gegeben werden können. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der Therapie der CKD selbst, der zugrundeliegenden Erkrankung oder von Komorbiditäten führen. Hierunter fallen eine ganze Reihe wichtiger prognoseverbessernde Therapeutika (z. B. Blutdrucksenker: RAAS-Blocker, Lipidsenker: Statine) [27, 112] aber auch essenzielle Therapien wie Chemotherapien oder Antibiotika – was besonders vor dem Hintergrund der hohen Infektanfälligkeit von CKD-Patienten eine wichtige Rolle spielt. Darüber hinaus wird auch die Anwendung von lebensqualitätsverbessernden Therapien eingeschränkt, wie von symptomlindernden Arzneimitteln (z. B. Diuretika) oder NSAR-Schmerzmittel, die insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten mit zunehmend rheumatischen

oder arthritischen Erkrankungen eine große Rolle spielen [20, 27]. Vor dem Hintergrund der häufig hohen Anzahl notwendiger Medikamente dieser Patienten spielt auch die Erhöhung des Risikos für Nebenwirkungen und Wechselwirkungen eine Rolle.

- Erhalt der renalen Reserve für Akutsituationen

Ein akutes Nierenversagen ist beispielsweise eine gefürchtete Komplikation einer akuten Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz, kann aber auch durch verschiedene andere Umstände, wie akuten Infektionen (z. B. COVID-19), insbesondere bei vorgeschädigten Nieren ausgelöst werden [29, 57].

Dies bedeutet für die Definition patientenrelevanter Endpunkte der renalen Morbidität, dass die GFR ein zentraler Bestandteil der Endpunkte ist, um die unterschiedlichen Aspekte der renalen Morbidität abzubilden [24].

Die Beurteilung der renalen Morbidität erfolgt im vorliegenden Dossier anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte (Einzelendpunkte und kombinierte Endpunkte):

Anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ bzw. 57% innerhalb des Studienzeitraums

Patientenrelevanz

Die Verlangsamung des pathologisch beschleunigten GFR-Verlustes und somit der Progression der Nierenerkrankung ist eines der zentralen Therapieziele der CKD und daher patientenrelevant [20, 44]. Dies wird durch das Vermeiden einer anhaltenden gravierenden Reduktion der eGFR erreicht.

In der EMPA-KIDNEY Studie wurde die Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ (sowie 40% bzw. 57%) innerhalb des Studienzeitraums von 2 Jahren untersucht.

Eine rapide fortschreitende Krankheitsprogression über einen relativ kurzen Zeitraum ist Ausdruck einer bedrohlichen Dynamik, die sich in der Regel fortsetzt, wenn nicht sogar immer schneller fortschreitet [49–52]. Beispielsweise führt eine eGFR-Reduktion von $\geq 50\%$ dazu, dass ein Patient mit einer noch relativ hohen Ausgangs-eGFR von knapp $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bereits in das CKD-Stadium 4 eintritt.

Eine solch drastische Verschlechterung der Erkrankung bedeutet eine gravierende Progressionsdynamik und damit patientenrelevante schwerwiegende Morbidität.

Die Vermeidung einer gravierenden Abnahme der eGFR ist nicht nur patientenrelevant, weil damit das Eintreten des Nierenversagens hinausgezögert werden kann, sondern auch, weil der Patient mehr Zeit ohne CKD-bedingte Beeinträchtigungen, wie beispielsweise eine eingeschränkte Pharmakotherapie, weniger Krankenhausaufenthalte und erkrankungsbedingte Symptome erlebt [18, 27, 47, 67, 87].

Abhängig von der Grunderkrankung wird bei vielen Nierenpatienten mit einem derart steilen Abfall der GFR bzw. hohem jährlichen GFR-Verlust von nephrologischer Seite bereits bei einer GFR von circa 30 ml/min/1,73 m² (CKD-Stadium 4) begonnen, einen für die Dialyse erforderlichen Shunt erstmalig zu legen und zu „trainieren“, um bei Dialysebeginn einen sicheren Kreislaufzugang zu gewährleisten [113].

Zusammenfassend bedeutet eine drastische Reduktion der Nierenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren eine schwerwiegende Krankheitsverschlechterung und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Im vorliegenden Dossier wird die Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ als Komponente des kombinierten Endpunkts „Progression der Nierenerkrankung“ (siehe Abschnitt unten) dargestellt. Zur Beschreibung der Endpunktergebnisse wird die im letzten G-BA Beschluss dargestellte Endpunktdefinition des Endpunkts mit einer anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ²⁰ herangezogen [53, 54, 58].

Darüber hinaus werden die Ergebnisse zu den in der EMPA-KIDNEY Studie weiteren präspezifizierten Cut-offs für die anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ und 57% dargestellt.

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$*
- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$*
- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden eGFR-Reduktion um $\geq 57\%$*

Die Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte basiert auf Laborwerten. Die Endpunkte gelten somit als valide.

Der Abfall der eGFR über die Zeit („eGFR-Slope“) wird als ergänzender Endpunkt dargestellt.

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved:

- *Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Veränderung der eGFR über die Zeit („eGFR-Slope“)*

Die Endpunkterhebung basiert auf Laborwerten gilt daher als valide.

²⁰ Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert) oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

Nierenversagen

Patientenrelevanz

Ab einer eGFR <15 ml/min/1,73 m² (Niereninsuffizienz Stadium 5) spricht man von terminaler Niereninsuffizienz bzw. von Nierenversagen, da die Nieren ab diesem Stadium nicht mehr in der Lage sind, das Blut ausreichend zu reinigen [20]. Es kommt zu einer Ansammlung harnpflichtiger Substanzen im Körper, die sich auf nahezu alle Organe auswirken können. Das Nierenversagen stellt das Endstadium der chronischen Nierenerkrankung dar.

Elektrolytimbalancen und der steigende Spiegel urämischer Substanzen führen bei einem Nierenversagen zu belastenden Symptomen (wie Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Juckreiz, kognitive Beeinträchtigungen, Ödeme, Atemnot, Übelkeit) [20, 114]. Bei den meisten Patienten ist spätestens in diesem Stadium eine dauerhafte Dialysebehandlung angeraten [33].

Diese Therapieform stellt für den Patienten eine extrem einschneidende Lebensveränderung dar. Nicht nur durch die regelmäßigen und mehrstündigen Dialysetermine selbst werden die Patienten stark eingeschränkt, sondern auch durch die örtliche Abhängigkeit von Dialysemöglichkeiten, so dass diese Patienten zusätzlich immobil werden [16]. Da eine kontinuierliche Nierenfunktion nun fehlt, müssen die Patienten auf kaliumreiche Lebensmittel verzichten und müssen stark auf ihr Flüssigkeitsvolumen achten und dürfen z. B. auch an heißen Sommertagen nicht oder nur minimal trinken.

Die Dialyse selbst ist für den Organismus sehr belastend, die meisten Patienten fühlen sich danach erschöpft und „gerädert“ [16]. Trotz der Dialyse leiden die Patienten unter urikämischen Symptomen, Symptomen aufgrund von Elektrolytimbalancen oder unter Ödemen, da eine kontinuierliche Entgiftung und Entwässerung des Körpers fehlt [36, 37, 114]. Zu der körperlichen Belastung kommen die häufigen Shunt-Komplikationen, die wiederholte operative Eingriffe erforderlich machen [38]. Die hohe Einschränkung durch die Dialyse und die hohe Symptomlast führen zu einer gravierenden psychischen Belastung des Patienten, beeinträchtigt ihn bei täglichen Aufgaben und Aktivitäten und führen zu einem Verlust der Produktivität [114]. Insgesamt ist die Lebensqualität von Dialyse-Patienten deutlich reduziert [14–16, 42].

Das chronische Nierenversagen ist auch deshalb für den Patienten von besonderer Schwere, weil es sich um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Der massive Leidensdruck von Dialysepatienten wird durch die erhöhte Suizidrate deutlich oder in der Ablehnung der Weiterführung der lebenserhaltenden Dialyse [43].

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium haben – selbst bei rechtzeitiger Dialysebehandlung – eine signifikant höhere Mortalitätsrate von 20 – 50% über 24 Monate [34].

Die einzige Alternative zur Dialyse ist die Nierentransplantation. Diese ist von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans abhängig und daher stark limitiert [115]. Zudem bringt neben den Risiken des Eingriffs und möglicher Organ-Abstoßungsreaktionen auch die Notwendigkeit der lebenslangen immunsuppressiven Therapie mit deren Langzeitrisiken mit sich [116].

Zusammenfassend zeigt dies eindringlich, dass es sich bei Nierenversagen um *äußerst schwerwiegende* Morbidität handelt.

Entsprechend ist die Vermeidung oder das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) ein oberstes Versorgungsziel bei Patienten mit CKD und von höchster therapeutischer Relevanz [20].

Der G-BA hat den Endpunkt „Nierenerkrankung im Endstadium“ (ESRD), bestehend aus den Ereignissen „anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²“, „chronische Dialyse-Behandlung“ oder „Erhalt eines Nierentransplantats“, bereits im Nutzenbewertungsverfahren aus dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet als Zusatznutzen-relevanten Endpunkt berücksichtigt [117].

Operationalisierung und Validität

Für die vorliegende Fragestellung wurde der Endpunkt „Nierenversagen“ in Übereinstimmung mit der medizinisch anerkannten und in früheren Nutzenbewertungen Zusatznutzen-relevanten Definition [32, 117] post-hoc ausgewertet als:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen, bestehend aus den folgenden Ereignissen: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73m²*

Darüber hinaus wurden in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved folgende weitere Endpunkt-Operationalisierungen untersucht:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden eGFR <10²¹ ml/min/1,73m² oder dauerhafter Dialyse/Nierentransplantation oder renalem Tod*
- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltende eGFR <10²¹ ml/min/1,73m² oder dauerhafter Dialyse/Nierentransplantation*

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

²¹ Für die Studie EMPA-KIDNEY wurde die Komponente entsprechend der präspezifizierten Definition als „anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73m²“ ausgewertet, während für die Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPEROR die für die EMPEROR-Studien präspezifizierte Definition verwendet wurde, mit einem Schwellenwert von <15 ml/min/1,73m² bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert von ≥30 ml/min/1,73m² bzw. <10 ml/min/1,73m² für Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert von <30 ml/min/1,73m²

Progression der Nierenerkrankung (oder kardiovaskulärer Tod)

Patientenrelevanz

Die Verlangsamung der Progression der Nierenerkrankung ist das zentrale Therapieziel bei CKD und damit auch patientenrelevant [20].

Der in der Studie EMPA-KIDNEY präspezifizierte Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ ist definiert als „dauerhafte Dialyse oder Nierentransplantation“, „anhaltende eGFR $<10^{21}$ ml/min/1,73m²“, „renalere Tod (adjudiziert)“ oder „anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ bzw. $\geq 50\%$ bzw. $\geq 57\%$ “. Darüber hinaus umfasst der primäre Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie zusätzlich zur „Progression der Nierenerkrankung“ das Ereignis „kardiovaskulärer Tod“.

Die Kombination der oben genannten Komponenten zu dem kombinierten Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ ist aus folgenden Gründen sinnvoll:

- Alle Komponenten sind für sich genommen patientenrelevant (siehe Erläuterung in den obigen Abschnitten).
- Eine Abnahme der eGFR um $\geq 40/50/57\%$ innerhalb des Studienzeitraums stellt als Ausdruck einer gravierenden Progressionsdynamik eine rapide Verschlechterung der Erkrankung und damit schwerwiegende Morbidität dar.
- Die Outcomes „dauerhafte Dialyse oder Nierentransplantation“, „renalere Tod (adjudiziert)“ und „anhaltende eGFR $<10^{21}$ ml/min/1,73m²“ ergänzen den Endpunkt um terminalen Progressionsereignisse.

Somit fasst der Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ die renalen Aspekte einer deutlichen und schwerwiegenden Erkrankungsprogression der CKD zusammen. Alle vom kombinierten Endpunkt umfassten Komponenten sind von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Darüber hinaus stellt der kombinierte Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“ einen adäquaten kombinierten Endpunkt dar:

- Alle Komponenten sind für sich genommen patientenrelevant (siehe Erläuterung in den obigen Abschnitten).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung (Stadium 4) bzw. Nierenerkrankung im Endstadium (Stadium 5) sind etwa 40 – 50% aller Todesfälle auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen [48]. Damit stellt der kardiovaskuläre Tod zusammen mit dem mit geringerer Inzidenz auftretenden renalen Tod den schlechtesten Ausgang einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung da. Die Kombination der Progression der Nierenerkrankung mit dem kardiovaskulären Tod stellt daher eine sinnvolle Betrachtung dar.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

Progression der Nierenerkrankung

Zur Beschreibung der Endpunktergebnisse wird die in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA im Beschluss dargestellte Definition des Endpunkts mit einer anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ²² herangezogen [53–55]. Vorliegend wird der Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung*, bestehend aus den folgenden Ereignissen:
 - Progression der Nierenerkrankung (jeweils für die Verwendung verschiedener Schwellenwerte für die anhaltende Reduktion der eGFR)
 - dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation²³ oder
 - anhaltende eGFR $< 10/15$ ²¹ ml/min/1,73 m² oder
 - renaler Tod (adjudiziert) oder
 - anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

Darüber hinaus werden für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ Auswertungen unter Verwendung der in der EMPA-KIDNEY Studie weiteren präspezifizierten Cut-offs für die anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ sowie um 57% dargestellt.

Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (Primärer Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY):

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärem Tod*, bestehend aus den folgenden Komponenten:
 - Progression der Nierenerkrankung
 - dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation¹² oder
 - anhaltende eGFR < 10 ¹⁰ ml/min/1,73 m² oder
 - renaler Tod (adjudiziert) oder
 - anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ oder
 - kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

Die Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte basieren entweder auf Laborwerten oder es handelt sich um Eingriffe, die keiner subjektiven Interpretation unterliegen (Nierentransplantation/Dialyse). Die Komponenten „renaler Tod“ und „kardiovaskulärer Tod“ basieren

²² Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert) oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

²³ In EMPA-REG OUTCOME: kontinuierliche Nierenersatztherapie

auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Die Endpunkte gelten daher als valide.

Akute Nierenschädigung

Patientenrelevanz

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 bleibenden Nierenschaden, schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher [56, 64–66]. Das Risiko für akutes Nierenversagen wird durch hämodynamische Destabilisierung erhöht und ist daher bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz besonders hoch [57]. Der Endpunkt „akute Nierenschädigung“ wurde vom G-BA im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant eingestuft und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [58].

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung* (adjudiziert) („acute kidney injury“)

Operationalisierung in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung*, gemäß PT („acute kidney injury“)

Die Operationalisierung des Endpunkts beruht hierbei auf dem medizinischen Konzept der akuten Nierenschädigung definiert gemäß MedDRA PT. In der Studie EMPA-KIDNEY wurden entsprechende Ereignisse als studienspezifische Sicherheitsendpunkte definiert und zusätzlich adjudiziert. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Die Endpunkte gelten daher als valide.

4.2.5.2.2.2 Kardiovaskuläre Morbidität

Bedeutung der kardiovaskulären Morbidität im Anwendungsgebiet CKD

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit nicht dialysepflichtiger CKD wird insbesondere durch die der Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankung sowie das Vorliegen

zusätzlicher Erkrankungen aus dem metabolisch-kardiovaskulären Formenkreis – T2DM und kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz – bestimmt [20, 48].

Bei CKD-Patienten ohne kardiovaskuläre oder diabetische Grund- oder Begleiterkrankung ist das kardiovaskuläre Risiko gegenüber Gesunden nur vergleichsweise geringfügig erhöht und überwiegend auf die hämodynamische Destabilisierung in fortgeschrittenen CKD-Stadien mit sehr geringer Nierenfunktion zurückzuführen [19, 48, 83]. Bei Patienten mit infektiös-bedingter, immunologischer, inflammatorischer oder hereditär bedingter CKD ist das kardiovaskuläre Risiko zunächst meist geringer, weil ihnen viele von ihnen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, bestehende kardiovaskuläre Erkrankung etc. fehlen und sie im Durchschnitt jünger sind als Patienten, die CKD im Rahmen des metabolisch-hypertensiven Krankheitskomplexes entwickelt haben [1, 48, 118].

Am anderen Ende des Kontinuums stehen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD. Bei diesen Patienten ist die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens und maßgeblich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten verantwortlich [48, 80, 81, 83, 95]. Ein weiterer Faktor, der das kardiovaskuläre und Mortalitätsrisiko sowohl bei Patienten mit wie auch ohne Diabetes und Bluthochdruck erhöht, ist eine bestehende Albuminurie [119–121].

In der EMPA-KIDNEY Studie zeigt sich bedingt durch die versorgungsnahe Studienpopulation, mit repräsentativen Anteilen verschiedensten CKD-Grunderkrankungen und vergleichsweise niedrigen Albuminurie-Werten ein eher geringeres kardiovaskuläres Risiko.

Zur Beurteilung der kardiovaskulären Morbidität werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die patientenrelevanten Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ sowie der kombinierte Endpunkt „MACE“ herangezogen.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Patientenrelevanz

Das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz besteht insbesondere bei Patienten mit bereits manifester Herzinsuffizienz [122–124]. Bei diesen Patienten dominiert das kardiovaskuläre Risiko das renale Risiko [125]²⁴. Folglich wird auch die Symptomatik von Patienten mit CKD und gleichzeitiger Herzinsuffizienz durch die chronische Herzinsuffizienz maßgeblich bestimmt. Aufgrund der wechselseitigen Abhängigkeit von Herz und Niere verstärkt eine CKD bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die herzinsuffizienz-spezifische Morbidität zusätzlich [48, 83, 114, 122, 125].

²⁴ Siehe hierzu auch Modul 3, Abschnitt 3.2

Somit bildet der Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz“ das für Patienten mit CKD und CHF dominierende Risiko und damit den therapierelevanten Nutzen spezifisch und valide ab. Für die Nutzenbewertung von Empagliflozin bei CKD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stellen Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zur Bewertung der krankheitsspezifischen *schwerwiegenden* Morbidität somit den relevantesten Endpunkt dar.

Der G-BA hat den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [58, 74, 126].

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten von HHF* (adjudiziert)
- *Auftreten von HHF* (adjudiziert; inklusive wiederholter Ereignisse)

Die Endpunkte basieren auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

MACE (Myokardinfarkt, Schlaganfall, HHF oder kardiovaskulärer Tod)

Patientenrelevanz

Der kombinierte Endpunkt MACE ist vorliegend definiert als Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie kardiovaskulären Tod.

Der G-BA hat in Nutzenbewertungsverfahren Myokardinfarkt und Schlaganfall sowohl als Einzelendpunkte als auch in der Kombination mit kardiovaskulärem Tod im kombinierten Endpunkt MACE-3 herangezogen [74].

Darüber hinaus sind die kombinierten Endpunkte MACE-3 und MACE-4 von FDA und EMA anerkannt und werden regelmäßig zur Beurteilung der Wirksamkeit im Rahmen klinischer Studien betrachtet [78, 127, 128]. Gemäß Ausführungen der EMA im „*Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products*“ kann die Erweiterung um weitere kardiovaskuläre Komponenten, wie beispielsweise Hospitalisierungen, sinnvoll sein [127].

Die Patientenrelevanz der Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde in den obigen Abschnitten begründet. Alle im kombinierten Endpunkt enthaltenen Komponenten stellen schwerwiegende Ereignisse mit hohem Mortalitätsrisiko dar. Die Zusammenfassung zu einem Endpunkt ist daher sinnvoll.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

MACE

- *Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE*, bestehend aus den folgenden Komponenten:
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert) oder
 - Myokardinfarkt (adjudiziert) oder
 - Schlaganfall (adjudiziert) oder
 - kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

Myokardinfarkt

- *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Myokardinfarkts* (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich).

Schlaganfall

- *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schlaganfalls* (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich).

Die Endpunkte basieren auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98–100]). Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.3 Gesamthospitalisierungen

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen bilden gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG schwerwiegende Ereignisse ab und sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant. Bedingt durch den Krankenhausaufenthalt wird zudem die soziale Teilhabe sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eingeschränkt [14]. Entsprechend wird in der aktuellen KDIGO Leitlinie die Verringerung des Risikos von Krankenhauseinweisungen als Therapieziel beschrieben [32].

Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Nieren mit anderen Organsystemen beeinträchtigt der fortschreitende Nierenfunktionsverlust den gesamten Organismus und führt - zusammen mit den bei CKD häufigen Komorbiditäten verschiedenster Art – zu einer allgemein erhöhten Morbidität von Patienten mit CKD [59]. Entsprechend steigt auch das Risiko, dass eine Krankenhausbehandlung erforderlich wird [23, 97, 129].

Die Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen, sind vielfältig und reichen von Infektionen über renale und kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zu gastrointestinalen Ursachen [22, 60]. Auch

Polymedikation multimorbider älterer Patienten und inadäquate Selbstmedikation können das Risiko für eine Krankenhauseinweisung erhöhen [130].

Nierenerkrankungen führen zudem häufig zu verlängerten Klinikaufenthalten [61, 62]. Bereits ab moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) wurde im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate beobachtet [22].

Hospitalisierungen bringen für CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen mit sich und stellen häufig ein Risiko für eine weitere und danach anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion dar [28, 63–66]. So haben Nierenpatienten ein deutlich erhöhtes Risiko für Rehospitalisierung oder Tod [18, 65, 66, 110]. Neben der Auswertung „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache“ ist daher auch die Auswertung, die auch die wiederholten Hospitalisierungen berücksichtigt, für die Nutzenbewertung relevant.

Der G-BA hat in der jüngsten Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [53].

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved:

- *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache*
- *Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)*

Die Endpunkte sind als valide anzusehen, da sie auf Hospitalisierungsereignissen basieren, die keiner subjektiven Interpretation unterliegen.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Ein großer Teil der Nierenfunktionsstörungen bleibt anfangs unerkannt, da CKD-Patienten lange Zeit keine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands bemerken [26, 67] und Symptome wie Lethargie, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Atemnot oder Appetitlosigkeit und Übelkeit erst im späteren Verlauf auftreten [67]. Durch die zunehmende allgemeine Morbidität und häufige Hospitalisierungen wird die Lebensqualität der Patienten mit fortschreitender Krankheitsprogression zunehmend beeinträchtigt [14]. Erreichen die Patienten das Stadium des Nierenversagens und benötigen eine dauerhafte Dialysebehandlung, ist dies ein massiver Einschnitt in das Leben der Patienten. Die hohe Belastung durch Symptome und Nebenwirkungen führt zu einem erheblichen Leidensdruck. Entsprechend ist die Lebensqualität von Dialysepatienten stark eingeschränkt [15, 42].

4.2.5.2.2.3.1 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 [79, 86, 126].

Ein großer Teil der Nierenfunktionsstörungen bleibt anfangs unerkannt, da CKD-Patienten lange Zeit keine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands bemerken [26, 67] und selbst unspezifische Symptome wie Lethargie, Juckreiz oder Appetitlosigkeit erst im späteren Verlauf auftreten [67]. Daher ist es für die Patienten umso relevanter, die Nierenfunktion frühzeitig zu stabilisieren, da somit ein Progress der Erkrankung verlangsamt werden kann und der Patient mehr Zeit ohne Hospitalisierung oder Dialyse verbringen kann.

Zur Darstellung des EQ-VAS wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen durchgeführt. Gemäß Dossievorlage werden Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite vorgelegt.

Operationalisierung und Validität

Der EQ-VAS wurde in den Studien EMPA-KIDNEY sowie in den supportiv dargestellten Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved erhoben.

Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert:

Anteil der Patienten mit einer

- Verschlechterung um mindestens 15 Punkte
- Verbesserung um mindestens 15 Punkte

basierend auf dem letzten verfügbaren Wert bis einschließlich der finalen Follow-Up-Periode durchgeführt („last value during follow-up“ bzw. „last value during planned treatment period“).

Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der EQ-VAS stellt einen etablierten und validen patientenrelevanten Endpunkt dar.

4.2.5.2.2.3.2 Lebensqualität – KCCQ

Patientenrelevanz

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die EMPEROR-Studien supportiv dargestellt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). In diesen Studien wurde der KCCQ als validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt. Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zum KCCQ für die CKD-Subpopulation als patientenrelevanter Endpunkt berichtet. Dies folgt der Spruchpraxis des G-BA, wonach Auswertungen zum KCCQ in einem vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet der CKD für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefordert wurde [117].

Bei dem KCCQ handelt es sich um einen im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen. Der Fragebogen KCCQ beinhaltet 23 Items, die sechs Domänen zugeordnet werden (siehe Abbildung 3). Eine detaillierte Beschreibung des KCCQ-Fragebogens kann den Dossiers von Empagliflozin im Anwendungsgebiet „chronische, symptomatische Herzinsuffizienz“ entnommen werden [76, 77].

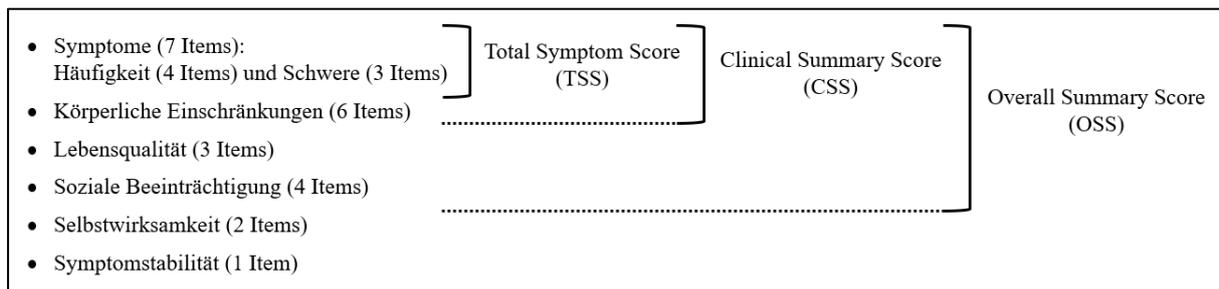


Abbildung 3: Domänen und Summenscores des KCCQ

Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz stellt eine Veränderung des KCCQ um 5 Punkte eine Anwendungsgebiets-spezifische etablierte klinisch relevanten Veränderung dar, die eine für den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität bedeutet [131, 132]. Entsprechend wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz eine Responseschwelle von 5 Punkten zur Beurteilung einer patientenrelevanten Veränderung des KCCQ berücksichtigt [55, 86, 126]. Aus diesen Gründen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen mit dem präspezifizierten Responsekriterium in Höhe von 5 Punkten zum Nachweis einer klinisch relevanten Veränderung des KCCQ-Overall Summary Scores durchgeführt. Darüber hinaus werden aus Gründen der Vollständigkeit Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15% der Skalen-spannweite vorgelegt.

Für den Patienten ist grundsätzlich relevant, ob er eine Verbesserung seiner Lebensqualität erreichen kann oder ob er eine Verschlechterung der Lebensqualität verhindert oder hinausgezögert werden kann. Daher sind die Operationalisierungen *Verbesserung* und *Verschlechterung* unabhängig voneinander patientenrelevant.

Welchen konkreten Effekt eine Therapie zeigen kann, hängt dabei von der Progredienz der Erkrankung ab sowie der Ausgangssituation des Patienten. Insbesondere bei zunehmender Höhe des Responsekriteriums kommt der Verteilung der Ausgangswerte eine entscheidende Rolle zu. Entsprechend wird in den Nutzenbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Vericiguat und Dapagliflozin ausgeführt, dass die Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn und der zu erwartende Krankheitsverlauf bei der Bewertung der Relevanz der Operationalisierung zu berücksichtigen sind [92, 133].

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Entsprechend verschlechtert sich der Gesundheitszustand und damit auch die Lebensqualität über die Zeit. Diese Verschlechterung zu verlangsamen und die Lebensqualität möglichst lange auf einem hohen Niveau zu halten ist daher ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der Patienten mit Herzinsuffizienz [134]. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verschlechtert eine CKD die Prognose zusätzlich und erhöht die Progredienz des zu erwartenden Krankheitsverlaufs.

Operationalisierung und Validität

Der KCCQ wurde ausschließlich in den supportiv dargestellten Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved erhoben.

Aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisse werden vorliegend lediglich Auswertungen zum KCCQ-OSS vorgelegt. Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert:

Anteil der Patienten mit einer

- Verschlechterung um mindestens 5 Punkte
- Verbesserung um mindestens 5 Punkte
- Verschlechterung um mindestens 15 Punkte
- Verbesserung um mindestens 15 Punkte

Der KCCQ-OSS basierend auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode durchgeführt („last value during follow up period“).

Bei dem KCCQ handelt es sich um einen im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen.

4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen stellen gemäß AM-NutzenV [90] patientenrelevante Endpunkte dar. Dabei sind nach aktueller Dossievorlage Auswertungen zu UE, SUE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) bzw. prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ]) darzustellen.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der EMPA-KIDNEY Studie und in den supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und -Preserved (Details siehe Tabelle 4-41, Tabelle 4-77 und Tabelle 4-126):

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades²⁵
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate schwerer UE (die Intensität wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht erhoben)
 - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
 - Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades²⁵
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate schwerer UE (die Intensität wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht erhoben)
- Präspezifizierte UE-Konzepte
 - jeweils als UE jeglichen Schweregrades²⁵, SUE, schwere UE (die Intensität wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht erhoben)
- UE nach SOC und PT
 - jeweils als UE jeglichen Schweregrades²⁵, SUE, schwere UE (die Intensität wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht erhoben)

In den Studien wurden alle UE verblindet erhoben und gemäß internationalem Standard unter Verwendung des etablierten MedDRA Standards kodiert, es wurden studienspezifische MedDRA Versionen genutzt. Nachdem das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich (SUE) für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben (Details siehe Tabelle 4-41). Für die supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurde gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E2A [135] eine Bewertung vorgenommen, ob ein Ereignis schwerwiegend („serious“) bzw. hinsichtlich der Intensität schwer („severe“) war. Gemäß Studienprotokoll

²⁵ Nachdem das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht-schwerwiegende UE ausschließlich für prädefinierte UE-Konzepte und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst. SUE wurden vollumfänglich erhoben.

[136–138] 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 EMPA-KIDNEY und der CKD-Subpopulationen der Studien EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved und EMPA-REG OUTCOME wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Dabei wurden die Auswertungen entsprechend präspezifizierter Methoden durchgeführt [139–142]. Abweichungen und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben.

Gemäß der hier vorliegenden Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1), die sich auf die Therapie mit Empagliflozin 10 mg gemäß Fachinformation für die hier relevante Indikation CKD bezieht, wird der Empagliflozin 25 mg-Arm der EMPA-REG OUTCOME Studie aus den vorliegenden Dossieranalysen ausgeschlossen.

4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden

Das Intention-to-Treat (ITT) -Prinzip wurde bei 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 und unabhängig von der Einnahme von Rescue-Medikation (EMPA-REG OUTCOME). Alle Wirksamkeitsauswertungen erfolgten dabei nach der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden.

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 wie folgt in den Analysen verwendet:

- In EMPA-KIDNEY: bis zur letzten Follow-Up-Visite
- In EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved: bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums
- In EMPA-REG OUTCOME: bis zum individuellen Studienende.

In modellbasierten Analysen wurden grundsätzlich die folgenden Einflussgrößen, wie in den jeweilige Studien SAPs präspezifiziert berücksichtigt:

- EMPA-KIDNEY: kategorielle Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, eGFR und UACR
- EMPEROR-Reduced: kategorielle Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus, Geschlecht, LVEF, sowie die stetigen Einflussgrößen Alter und eGFR

- EMPEROR-Preserved: kategorielle Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetes-status, Geschlecht, sowie die stetigen Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR
- EMPA-REG OUTCOME®: kategorielle Einflussgrößen Behandlung, Region, Geschlecht, BMI, HbA_{1c}, eGFR, sowie die stetige Einflussgröße Alter

In EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden dabei fehlende Werte für Einflussgrößen für die Analyse in der Regel über präspezifizierte Regeln imputiert. In den anderen Studien erfolgte in der Regel keine Imputation. Etwaige Abweichungen davon sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die eGFR wurde im vorliegenden Dossier für alle Analysen als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel berechnet, wie für die Studie EMPA-KIDNEY, und die EMPEROR-Studien präspezifiziert. Für die Studie EMPA-REG OUTCOME war ursprünglich die Berechnung nach der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel präspezifiziert. Aufgrund der Weiterentwicklung der GFR-Schätzformeln wurden im Laufe der Jahre allerdings auch für die Studie EMPA-REG OUTCOME bereits viele post-hoc Analysen mit der (CKD-EPI)_{cr}-Formel durchgeführt.

Für die deskriptive Darstellung 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.

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

Für das vorliegende AMNOG-Dossier wurden in den Analysen unerwünschter Ereignisse alle UE im Zeitraum nach Verabreichung der ersten Dosis bis zur letzten Follow-Up-Visite (EMPA-KIDNEY) bzw. bis zum im jeweiligen Studienanalyseplan definierten individuellen Studienende (EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced und EMPA-REG OUTCOME) berücksichtigt.

Eine Besonderheit bildet dabei die EMPA-KIDNEY Studie in der nur schwerwiegende UE und bestimmte präspezifizierte nicht-schwerwiegende UE systematisch erfasst wurden, und entsprechend nur diese UE in der Analyse berücksichtigt werden.

Ereigniszeitanalysen (Time-to-event)

Ereigniszeitanalysen wurden mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells durchgeführt (unter der Annahme proportionaler Hazards). In diesem Modell wurden die kategoriellen und stetigen Einflussgrößen wie oben allgemein aufgeführt, verwendet. 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 wie im jeweiligen Studienplan spezifiziert 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 verstorbene Patienten wurde dabei jeweils auch das Datum des Todes, bzw. bei Endpunkten mit spezifischer Todesursache als Komponente, das Datum des Todes aus anderen Gründen berücksichtigt. Bei EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurde darüber hinaus grundsätzlich spätestens am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert.

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

Joint Frailty Modell

Joint Frailty Modelle (JFM) wurden für die simultane Analyse von wiederkehrenden und terminalen Ereigniszeiten verwendet. Diese Methode berücksichtigt die Abhängigkeit zwischen den beiden Ereignistypen, wie z. B. „Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)“ (wiederkehrendes Ereignis) und Tod (terminales Ereignis). Im Dossier wurde der resultierende HR-Schätzer für den Behandlungseffekt für das wiederkehrende Ereignis dargestellt.

In EMPA-KIDNEY, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden die JFM-Analysen wie im jeweiligen Studienplan spezifiziert durchgeführt. Dabei wurden grundsätzlich die gleichen Einflussgrößen eingeschlossen, wie in den jeweiligen Cox-Regressionsmodellen, jedoch wurden in EMPA-KIDNEY abweichend von der im Studienplan spezifizierten Methodik aus Konvergenzgründen die Einflussgrößen Alter, eGFR und log-transformierte UACR als stetige Einflussgrößen verwendet. Zusätzlich wurde in EMPA-KIDNEY bei der Analyse des wiederkehrenden Ereignisses "Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz" abweichend von der präspezifizierten Analyse, "Kardiovaskulärer Tod" anstatt "Tod" als terminales Ereignis verwendet, um Konsistenz mit den entsprechenden präspezifizierten Analysen in den EMPEROR Studien zu erhalten. In EMPA-REG OUTCOME wurden analog dazu die JFM entsprechend den in den EMPEROR-Studien definierten Modellen, unter Verwendung der für EMPA-REG OUTCOME spezifizierten Einflussgrößen, berechnet. Für alle Studien wurden Zensierungsregeln sowie Regeln für die Imputation von fehlenden Werten der Einflussgrößen analog zu denen der Ereigniszeitanalysen 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 innerhalb der Gesamtpopulation bzw. der gesamten CKD-

Subpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation bzw. die gesamte CKD-Subpopulation und für Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang-4G enthalten.

Modell für den eGFR-Slope

Die Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Veränderung der eGFR über die Zeit („GFR-Slope“) im Vergleich zur Vergleichstherapie wurde mittels Random-Coefficient Modell mit „random intercept“ und „random slope“ ausgewertet. In den Modellen wurden für jede Studie die jeweils wie oben allgemein definierten Einflussgrößen eingeschlossen und um die stetige Einflussgröße Zeit, und die Interaktionsterme eGFR-Ausgangswert*Zeit und Behandlung*Zeit ergänzt. Für die CKD-Subpopulation in EMPA-REG OUTCOME stellt dies eine Abweichung von dem im statistischen Analyseplan der Studie (TSAP) ursprünglich präspezifizierten Modell dar, welche für diese Dossieranalysen vorgenommen wurde, um die Konsistenz mit den Modellen der anderen Studien zu erhalten. Die Einflussgröße eGFR zu Studienbeginn ging in EMPA-REG OUTCOME in diesem Modell darüber hinaus abweichend zu anderen modellbasierten Analysen als stetige Variable ein. Die vorliegenden Daten wurden wie folgt verwendet:

- Für EMPA-KIDNEY wurden alle verfügbaren Messwerte ab der 2-Monats-Visite bis inklusive der letzten Follow-Up-Visite berücksichtigt (chronic GFR slope). Die Analyse wurde auf dem RS durchgeführt.
- Für die CKD-Subpopulationen in EMPEROR-reduced und EMPEROR-preserved wurden alle vorhandenen Messwerte unter Behandlung (total GFR slope, „on treatment“, d. h. Werte bis zu 1 Tag nach letzter Studienmedikationseinnahme) ausgewertet. Die Analyse wurde auf dem TS durchgeführt.
- Für EMPA-REG OUTCOME wurden alle vorhandenen Messwerte ab der Woche 4 Visite unter Behandlung (chronic GFR slope, „on treatment“, d. h. Werte bis zu 3 Tage nach letzter Studienmedikationseinnahme) ausgewertet. Die Analyse wurde auf dem TS durchgeführt.

Die Analyse des eGFR-Slopes erfolgte ergänzend zu den definierten Wirksamkeitsendpunkten und wurde daher ohne Subgruppenanalysen durchgeführt.

Analysen stetiger Variablen mit wiederholten Messungen

Zur Beschreibung stetiger Größen mit wiederholten Messungen wurden deskriptive Statistiken sowie graphische Darstellung der Mittelwerte +/- Standardfehler im Zeitverlauf dargestellt.

Responder-Analysen

Vergleiche von Responderendpunkten 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 von 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 gleichen allgemein definierten Einflussgrößen berücksichtigt. Zusätzlich wurde jeweils der Ausgangswert zu Studienbeginn des zu modellierenden Endpunktes eingeschlossen.

Bei der Definition und Analyse von Responderendpunkten basierend auf dem EQ-VAS und dem KCCQ-OSS wurde abweichend von prä-spezifizierten Analysezeitpunkten grundsätzlich der letzte verfügbare Wert nach Randomisierung, der noch in der jeweils definierten Periode lag, verwendet („last value“). Fehlende Werte der jeweils analysierten Scores (zu Studienbeginn sowie nach Randomisierung) wurden nicht ersetzt, d. h. Patienten mit fehlendem Score zu Studienbeginn oder ohne verfügbaren Wert nach Randomisierung wurden entsprechend nicht in der Analyse berücksichtigt.

Ergänzend wurden für die Responder-Endpunkte basierend auf dem EQ-VAS und dem KCCQ-OSS die folgenden unterstützenden Analysen durchgeführt:

- Deskriptive Statistiken der Zeit von Randomisierung bis zum „last value“
- Häufigkeitstabelle über die zum „last value“ gehörige Visite
- Häufigkeitstabellen über Anteil der Patienten mit einem Ausgangswert von $<85/\geq 85$

Analyse von unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse wurden als binäre Endpunkte analysiert. Die Häufigkeit des Eintretens von unerwünschten Ereignissen wurde absolut und prozentual pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Vergleich der Behandlung von Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo erfolgte für die vorliegende Nutzenbewertung mithilfe verschiedener statistischer Methoden. Es wurden der p-Wert eines χ^2 -Tests, Punktschätzer und asymptotische 95% KI für das RR, die OR und die Risikodifferenz (RD) angegeben. Bei allen Berechnungen wurde im Falle von Nullzellen in der Kontingenztafel eine Stetigkeitskorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) angewendet. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der statistischen Methoden ist davon auszugehen, dass die Testentscheidungen basierend auf den angegebenen Konfidenzintervallen und den p-Werten in wenigen Fällen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zur Interpretation der statistischen Signifikanz wird deshalb das 95%-KI des RR herangezogen.

In Fällen in denen in beiden Studienarmen keine UEs eines bestimmten Typs berichtet wurden, wurden nur die Häufigkeit des Eintretens dieses Ereignisses absolut und prozentual pro Behandlungsgruppe dargestellt.

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. Bei Analysen mittels JFM wurde diese Regel nur auf das jeweilige wiederkehrende Event, nicht jedoch auf das terminale Event angewendet.

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 Subgruppe*Behandlung aufgenommen. Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung einer stetigen Einflussgröße oder eine andere Kategorisierung einer kategoriellen Einflussgröße im Hauptmodell darstellt, wird diese Einflussgröße nicht weiter im Subgruppenmodell berücksichtigt.

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.

Subgruppenanalyse von unerwünschten Ereignissen

Grundsätzlich wurden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Auswertungen UE Subgruppenanalysen durchgeführt. Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien für die Durchführung von Subgruppenanalysen, 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 bzw. für die CKD-Subpopulation statistisch signifikant war. Die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgte hierbei basierend auf dem 95% KI für das RR.

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 Heterogenitätsschätzung²⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet²⁷ 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^{28, 26} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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).

Begründung für die Durchführung der Meta-Analyse

Für das vorliegende Dossier wurden für die beiden supportiv dargestellten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved Meta-Analysen durchgeführt.

Die quantitative meta-analytische Zusammenfassung Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ist sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen adäquat [82] und war grundsätzlich präspezifiziert (Studien-Gesamtpopulation). Im Detail wird dies wie folgt begründet:

Bei den beiden Studien handelt es sich um zwei Schwester-Studien mit nahezu identischem Studiendesign und Prüfbögen, die parallel geplant und durchgeführt wurden und sowohl administrativ als auch hinsichtlich der Prüfärzte vergleichbar betreut wurden. Beide Studien waren internationale, multizentrische Phase-III Studien, die doppelblind und im Parallelgruppen-Design durchgeführt wurden. Die Studien untersuchten identische Endpunkte und die Adjudizierungskriterien für die durch das verblindete, unabhängige, externe Endpunktkomitee bewerteten Endpunkte waren dieselben.

In beide Studien wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV eingeschlossen, mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$ bei EMPEROR-Reduced) bzw. erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF $>40\%$ bei EMPEROR-Preserved). Die Ausschlusskriterien beider Studien waren nahezu identisch (weitere Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien dieser beiden Studien siehe Tabelle 4-160 und Tabelle 4-161).

Beiden Studien untersuchten Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert nach Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere), Diabetesstatus (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) und eGFR ($<$ vs. ≥ 60 ml/min/1,73m²), in der Studie EMPEROR-Preserved zusätzlich nach Ejektionsfraktion ($<$ vs. $\geq 50\%$). Im Anschluss an die Randomisierung sollte die zusätzlich zu Empagliflozin bzw. Placebo verabreichte Standardtherapie zur Behandlung der Grunderkrankung (Herzinsuffizienz) und vorliegender Komorbiditäten fortlaufend angepasst werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit individuell und gemäß Leitlinien eingestellt ist.

Für die beiden Studien wurde prospektiv eine gepoolte Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten geplant. Der dazugehörige statistische Analyseplan war integraler Bestandteil des statistischen Plans der Studienprotokolle der beiden einzelnen Studien und wurde finalisiert, bevor der erste Patient in die jeweilige Studie eingeschlossen wurde.

Basierend auf den Ergebnissen der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter und bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion belegt. Infolgedessen wurde Empagliflozin gesamthaft zur „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz“ zugelassen [88].

Aus diesen Gründen ist die gepoolte Analyse der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved aus methodischen wie auch aus medizinischen Gründen adäquat und war grundsätzlich prospektiv geplant. Darüber hinaus begegnet die meta-analytische Zusammenfassung dem Powerverlust, der durch die post-hoc Selektion der CKD-Subpopulationen entsteht und führt zudem zu einer Erhöhung der Evidenzstufe auf Evidenzlevel Ia.

Die gepoolte Analyse der EMPEROR-Studien werden daher als Hauptbetrachtung der vorliegenden Dossierauswertungen zur CKD-Subpopulation herangezogen.

Statistische Methoden der Meta-Analyse

Die CKD-Subpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.4.1.1) der beiden EMPEROR Studien wurden metaanalytisch auf Basis individueller Patientendaten (IPD) zusammengefasst. Dabei wurden alle Endpunkte analog zu ihrer Definition auf Einzelstudienebene definiert.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte grundsätzlich über die bereits für die Einzelstudien definierten Modelle. Der LVEF-Wert zu Studienbeginn wurde dabei jedoch generell als stetige Kovariate eingeschlossen; zusätzlich wurde in allen Modellen der Faktor Studie aufgenommen. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen den Studien wurde ein weiteres Modell mit zusätzlichem Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung verwendet. Der p-Wert zu diesem Interaktionsterm wurde zur Beurteilung der Heterogenität verwendet.

Zur Veranschaulichung wurden im vorliegenden Modul 4 wie bereits für die Einzelstudien Kaplan-Meier-Kurven und kumulative Inzidenzkurven bzw. Mean Cumulative Function-Kurven verwendet. Diese wurden in Modul 4 für die CKD-Subpopulation im Studienpool für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied innerhalb der gepoolten CKD-Subpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die CKD-Subpopulation im Studienpool und für Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Für die metaanalytische Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse wurden RR, OR und RD sowie zugehörige zweiseitige 95% KIs über Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH) Schätzung, mit

Studie als Stratum, berechnet. Der p-Wert des CMH-Tests auf einen generellen Zusammenhang zwischen Behandlung und dem jeweiligen UE wurde zur Identifikation von Behandlungseffekten verwendet. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde ebenso wie die Subgruppeninteraktionstests über Cochran`s Q-Tests, basierend auf den in RevMan 5 beschriebenen Methoden berechnet [143].

Die für die Analyse der Einzelstudien beschriebene Nullzellenkorrektur wurde in der Meta-Analyse auf Studienebene durchgeführt, d. h. eine Korrektur erfolgte pro Studie und nur für die Studie, in der Nullzellen auftraten. Wurde für ein konkretes UE innerhalb einer der beiden Studien in keinem der beiden Behandlungsarme ein entsprechendes Ereignis beobachtet, so wurde auf eine metaanalytische Auswertung diese UE-Typs verzichtet.

Zur Veranschaulichung der IPD-Ergebnisse wurden Forest Plots erstellt. Dabei wurden die Ergebnisse für die CKD-Subpopulation aus der jeweiligen Analyse auf Einzelstudienebene zusammen mit den Ergebnissen der IPD dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Gemäß statistischem Analyseplan [142] der Studie EMPA-KIDNEY waren für den primären Endpunkt (Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod) und ausgewählte sekundäre Endpunkte (Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF oder kardiovaskulärer Tod; Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache; Gesamtmortalität) eine Reihe von Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Diese Analysen waren explorativ und umfassten beispielsweise anderweitig erhobene eGFR-Werte, Veränderungen am statistischen Modell, alternative Beobachtungszeiträume oder Auswirkungen zur Überprüfung etwaiger Auswirkungen der COVID-19-Pandemie. Die Sensitivitätsanalysen waren im Wesentlichen konsistent mit den zugehörigen Hauptanalysen [144], was die Robustheit der Ergebnisse dieser Endpunkte bestätigt.

Hinsicht der ansonsten in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved waren gemäß den jeweiligen statistischen Analyseplänen [139–141] ebenfalls Sensitivitätsanalysen geplant. Diese betrafen allerdings die Gesamtpopulation der jeweiligen Studie. Angaben hierzu können den entsprechenden Modulen 4 entnommen werden [75–77].

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 4.3.1.4.2).

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

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

Durchgeführte Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studien EMPA-KIDNEY sowie der supportiv dargestellten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2.2, 4.3.1.3.2.2 und 4.3.1.4.2.2) durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden, sowie Einzelkomponenten von kombinierten Endpunkten.

Die in Tabelle 4-5 dargestellten Subgruppenanalysen waren in der Studie EMPA-KIDNEY prädefiniert [142]. Aus Konsistenzgründen wurden diese Subgruppenmerkmale bzw. potenzielle Einflussgrößen auch für die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved berücksichtigt. Etwaige geringfügige Abweichungen sind nachfolgend erläutert:

Tabelle 4-5: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmale und -ausprägungen	Hauptevidenz	supportive Evidenz	
	EMPA-KIDNEY	EMPA-REG OUTCOME	EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved
Alter (Jahre): <65 vs. ≥65	+	+	+
Geschlecht: männlich vs. weiblich	+	+	+
Region: Definition in der jeweiligen Studie	Europa vs. Nordamerika vs. Japan vs. andere asiatische Länder (China oder Malaysia)	Europa vs. Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Afrika vs. Asien	Europa vs. Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Asien vs. Andere
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <130 vs. ≥130	+	+	+
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <75 vs. ≥75 bis <85 vs. ≥85	+	+	+
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30	+	+	+
Diabetesstatus zu Studienbeginn: ja vs. nein	+	– (100% der Population mit Diabetes)	+
Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese^a: ja vs. nein	+	– (100% der Population mit kardiovaskulärer Erkrankung)	– (100% der Population mit kardiovaskulärer Erkrankung)
Herzinsuffizienz in der Anamnese: ja vs. nein	+	+	– (100% der Population mit Herzinsuffizienz)

Subgruppenmerkmale und -ausprägungen	Hauptevidenz	supportive Evidenz	
	EMPA-KIDNEY	EMPA-REG OUTCOME	EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved
Nierenerkrankung in der Anamnese: diabetisch vs. glomerulär vs. hypertensiv/renovaskulär vs. andere/unbekannt	+	nicht erhoben	nicht erhoben
eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): <30 vs. 30 bis <45 vs. ≥45	+	nur < / ≥45 (eGFR <30 war ein Ausschlussgrund)	+
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g): <30 (Normal) vs. 30 bis ≤300 (Mikroalbuminurie) vs. >300 (Makroalbuminurie)	+	+	+
KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn: niedrig, moderat, hoch vs. sehr hoch	+	+	+
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn: ja vs. nein	+	ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten/ ARNi	ACE-Hemmer / AT1-Antagnisten/ ARNi
Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn: ja vs. nein	+	+	+
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn: ja vs. nein	+	+	+

Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.

+: Subgruppenanalyse durchgeführt

–: keine Subgruppenanalyse durchgeführt

a: transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung oder Herzinsuffizienz.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)

Weitere in der Studie EMPA-KIDNEY prädefinierte Subgruppenmerkmale waren Abstammung (Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere), Ethnie (Hispanisch/Latino vs. Nicht hispanisch/Latino), Periphere arterielle Erkrankung, HbA_{1c} (<39 vs. ≥39 bis <48 vs. ≥48 [mmol/mol]) und NT-proBNP (<110 vs. ≥110 bis <330 vs. ≥330 [pg/ml]) [142]. Die mit diesen Subgruppenmerkmalen zu untersuchenden potenziellen Effektmodifikationen sind durch die analysierten Subgruppenmerkmale (siehe Tabelle 4-5) bereits adressiert. Die in Tabelle 4-5 genannten Subgruppenmerkmale erlauben eine umfängliche Prüfung der Studienergebnisse auf potenzielle Effektmodifikatoren unter Berücksichtigung der geforderten Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte. Weitere Merkmale zu relevanten Grunderkrankungen oder Komorbiditäten sind ebenso berücksichtigt.

Begründung für die Wahl von Trennpunkten quantitativer Merkmale

Im vorliegenden Dossier wurden die Trennpunkte für quantitative Merkmale entsprechend der im statistischen Analyseplan von EMPA-KIDNEY [142] *a priori* festgelegten Definition gewählt.

Alter (Jahre): <65 vs. ≥65

Die ICH Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [145] gibt ein Alter von ≥65 Jahren als Definition der geriatrischen Population an.

Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <130 vs. ≥130

Die Trennpunkte basieren auf den ESC/ESH Pocket Guidelines, wonach bei Patienten, die Ihre antihypertensive Therapie gut vertragen, ein Zielwert für den systolischen Blutdruck von 130 mmHg angestrebt werden sollte [146].

Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <75 vs. ≥75 bis <85 vs. ≤85

Laut DEGAM-Leitlinie besteht zwischen Quelleitlinien eine Übereinstimmung dahingehend, dass Blutdruckziele für Patienten mit Niereninsuffizienz patientenindividuell festgelegt werden [20]. In der diesbezüglichen Zielwert-Übersicht sind für den diastolischen Blutdruck-Werte zwischen 60 und <90 mmHg genannt. Die vorliegend verwendeten Trennpunkte für das Subgruppenmerkmal „Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn“ tragen dieser Schwankungsbreite der Zielwerte entsprechend Rechnung.

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

Der Trennpunkt 30 kg/m² orientiert sich an der BMI-Klassifikation der WHO [147], laut derer ab einem BMI von ≥30 kg/m² eine Adipositas beginnt.

eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): <30 vs. 30 bis <45 vs. ≥45

Die Trennpunkte basieren auf der Stadieneinteilung CKD der KDIGO Diabetes Work Group, wonach bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² eine schwere Niereninsuffizienz (Stadium G4), bei einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² bis <45 ml/min/1,73 m² eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz (Stadium G3b) und bei einer eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² eine leichte bis moderate Niereninsuffizienz (Stadium G3a) vorliegt [32].

UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g): <30 (Normal) vs. 30 bis ≤300 (Mikroalbuminurie) vs. >300 (Makroalbuminurie)

Die Trennpunkte basieren auf der Stadieneinteilung der CKD der KDIGO Diabetes Work Group, wonach bei einer UACR <30 mg/g eine Normoalbuminurie (Stadium A1), bei einer UACR 30 bis ≤300 mg/g eine Mikroalbuminurie (Stadium A2) und bei einer UACR >300 mg/g eine Makroalbuminurie (Stadium A3) vorliegt [32].

Subgruppenanalysen wurden für alle Hauptanalysen der vorliegend eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ 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 falsch-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 herangezogen.

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p-Wert <0,05) werden in den Abschnitten 4.3.1.2.2.2.2, 4.3.1.3.2.2.2 und 4.3.1.4.2.2.2 im Detail dargestellt und in den Abschnitten 4.3.1.2.2.2.3, 4.3.1.3.2.2.3 und 4.3.1.4.2.2.3 zusammenfassend hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert.

Zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen²⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche³⁰ 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)³¹ und Rücker (2012)³² 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 ist³³.

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).

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

³² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

³³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair 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^{34, 35, 36}

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).

³⁴ 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.

³⁵ 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

³⁶ 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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
1245.25 (EMPA-REG Outcome) ^a	Ja	Ja ^b	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 691 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Herzinfarkt oder nicht-fataler Schlaganfall) geplant war.	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg oder 25 mg • Placebo
1245.36	Nein	Ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Wochen Placebo-Run-in-Phase • 52 Wochen Behandlung • 3 Wochen Nachbeobachtung 	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg oder 25 mg • Placebo
1245.110 (EMPEROR-Preserved) ^a	Ja	Ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Herzinfarkt oder nicht-fataler Schlaganfall) geplant war.	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.121 (EMPEROR-Reduced) ^a	Ja	Ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				oder Krankenhaus-aufenthalt aufgrund von Herzversagen) geplant war.	
1245.136	Nein	Ja ^b	abgeschlossen	4 Wochen Behandlung mit vierwöchigen Auswasch-Perioden zwischen den Behandlungen; weitere 4 Wochen Behandlung mit dem wirksamsten Medikament ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg • Telmisartan 80 mg • Linagliptin 5 mg • Baricitinib 2 mg
1245.139	Nein	Ja ^b	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern • Placebo als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern
1245.184	Nein	Ja ^b	laufend	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Empagflozin 10 mg • Placebo
1245.230 (SIRENA-DMCKD)	Nein	Ja ^b	laufend	4 Wochen Behandlung mit einer mindestens zweiwöchigen Auswasch-Periode zwischen den Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Empagflozin 10 mg • Placebo
1245.232 (SIRENA-CKD)	Nein	Ja ^b	laufend	4 Wochen Behandlung mit einer mindestens zweiwöchigen Auswasch-Periode zwischen den Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Empagflozin 10 mg • Placebo
1245.274	Nein	Ja ^b	laufend	90 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.312	Nein	Ja ^b	laufend	4 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Empagflozin 10 mg • Placebo
1245.137 (EMPA-	Ja	Ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum	<ul style="list-style-type: none"> • Empagflozin 10 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KIDNEY)				Auftreten von 1.070 Ereignissen des primären Endpunkts (Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod) geplant war.	• Placebo
<p>Im Sinne des zu bewertenden Arzneimittels sind ausschließlich Studien aufgeführt, in denen Empagliflozin in der im Anwendungsgebiet der CKD zugelassenen Dosierung in Höhe von 10 mg [88] verabreicht wurde.</p> <p>a: Die Studien EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved aus den Indikationen T2DM (EMPA-REG Outcome) sowie symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced und -Preserved) werden in der Liste der Studien des pU im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet CKD aufgeführt, da hier ein relevanter Anteil an CKD-Patienten teilgenommen hat. Die Ergebnisse zu den CKD-Subpopulationen aus diesen Studien werden im Folgenden supportiv dargestellt. Die Studien wurden bereits zur Bewertung des Zusatznutzens in den Anwendungsgebieten T2DM und symptomatische, chronische Herzinsuffizienz herangezogen.</p> <p>b: ausschließlich finanzielle Beteiligung</p> <p>c: Die Patienten erhielten erneut das Medikament, das patientenindividuell den stärksten albuminsenkenden Effekt gezeigt hatte.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>					

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

Stand: Juni 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.36	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt, A2, Intervention nicht erfüllt
1245.136	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
1245.139	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.184	A7, Keine Daten verfügbar
1245.230 (SIRENA-DMCKD)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.232 (SIRENA-CKD)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.274	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.312	A6, Studiendauer nicht erfüllt
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); 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.

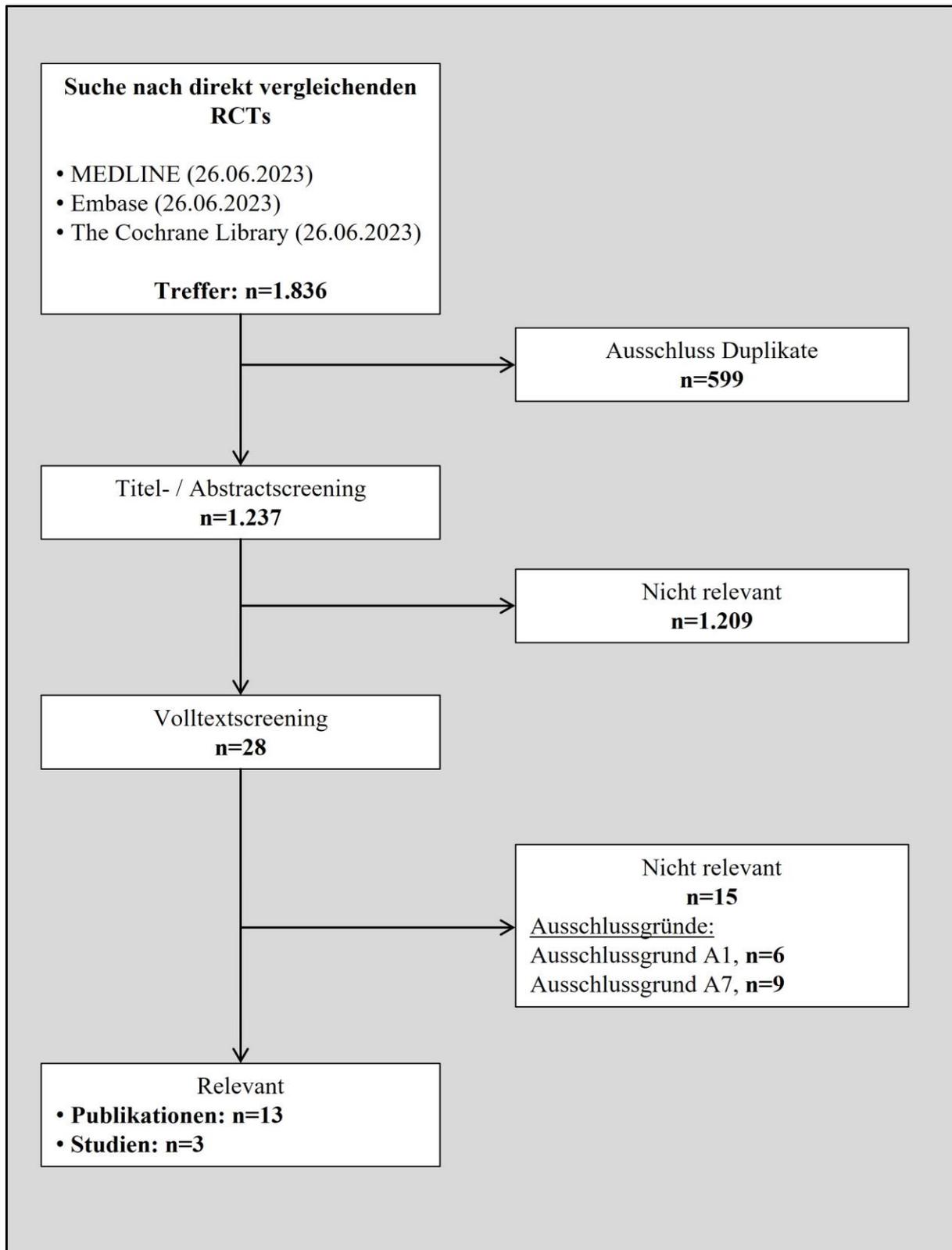


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-6) 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 4-8: 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)
EMPA-KIDNEY	NCT03594110 [148]	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2017-002971-24 [149]			
	ICTRP WHO [150–152]			
<p>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.</p> <p>ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization</p>				

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 28.06.2023.

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 4-6) 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 4-9: 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)
EMPA-KIDNEY	keine	ja	ja	ja
EMPA-REG OUTCOME	keine	ja	ja	nein
EMPEROR-Preserved	keine	ja	ja	nein
EMPEROR-Reduced	keine	ja	ja	nein

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 4-9 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 4-9 entsprechen dem Stand vom 28.06.2023.

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 4.3.1.5 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Hauptevidenz						
EMPA-KIDNEY	ja	ja	nein	ja [144]	ja [148–152]	ja ^f [87, 148, 150, 152, 153]
Supportive Evidenz						
EMPA-REG OUTCOME	nein ^e	ja	nein	ja [154]	nein	ja [155–161]
EMPEROR-Reduced	nein ^e	ja	nein	ja [162]	nein	nein
EMPEROR-Preserved	nein ^e	ja	nein	ja [163]	nein	ja [164]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: bezogen auf die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung der chronischen Niereninsuffizienz</p> <p>f: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>						

Die Informationen der Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 28.06.2023.

4.3.1.2 EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

Für die Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung wird die Studie EMPA-KIDNEY herangezogen. Die Studie EMPA-KIDNEY war primär zulassungsbegründend für die Erweiterung des Anwendungsgebiets um die Indikation CKD. Sie stellt somit die Hauptevidenz für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Die CKD ist eine häufige Begleiterkrankung von Patienten mit metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Daher wurde geprüft, inwieweit in früheren Studien mit Empagliflozin auch ein relevanter Anteil von Patienten mit CKD teilnahm. Identifiziert wurden die drei großen Outcome Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved.

Die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved durchliefen jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in den Anwendungsgebieten T2DM (EMPA-REG OUTCOME) sowie symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved). Die Nutzenbewertungsverfahren mündeten in einen Zusatznutzen für das jeweilige Anwendungsgebiet basierend auf der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation [54, 58, 74].

Patienten mit CKD sind Teil der Studien-Gesamtpopulationen, auf Basis derer jeweils der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen untersucht [75–77]. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt [54, 58, 74]. Bereits auf Basis der Erstbewertung kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des für die Gesamtpopulation belegten Zusatznutzens auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der KDIGO-Definition (eGFR <60 ml/min/1,73 m² und/oder UACR ≥30 mg/g) aus den jeweiligen Studien selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“). Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse für die jeweiligen CKD-Subpopulation supportiv dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens für das neue Anwendungsgebiet basiert auf der Studie EMPA-KIDNEY. Bedingt durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie bildet die EMPA-KIDNEY Studie ein versorgungsnahes CKD-Patientenkollektiv ab (Details siehe 4.3.1.2.1.2). Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht somit auch Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder gänzlich ausgeschlossen oder unterrepräsentiert waren [1–13].

Umgekehrt sind Patienten mit metabolisch-hypertensiven Ursachen der CKD in der EMPA-KIDNEY Studie nicht überrepräsentiert, sondern entsprechen der in der DEGAM-Leitlinie berichteten Größenordnung [20, 87]. Entsprechend ist das kardiovaskuläre Risiko in der Studie EMPA-KIDNEY im Vergleich zu Patienten anderer CKD-Outcome-Studien deutlich geringer.

Dies gilt es bei der Interpretation der Endpunkt-Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY zu berücksichtigen

Bei EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine Studie, die dezidiert die Wirksamkeit von Empagliflozin bei einem breiten Patientenkollektiv mit chronischer Nierenerkrankung untersucht. Somit wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche und versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.

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

4.3.1.2.1.1 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-D zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-11: 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
EMPA- KIDNEY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und dem Risiko einer Krankheitsprogression (eGFR \geq 20 bis <45 ml/min/1,73 m ² oder eGFR \geq 45 bis <90 ml/min/1,73 m ² mit einer UACR \geq 200 mg/g (oder Protein:Kreatinin Verhältnis \geq 300 mg/g) ^a Die Ursache der Nierenerkrankung spielte keine Rolle (ausgeschlossen waren nur Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung)	6.609 randomisierte Patienten: Empagliflozin (N=3.304) Placebo (N=3.305) Jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nieren- insuffizienz unter Berücksichtigung der Grund- erkrankung und häufiger Ko- morbiditäten	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 1.070 Ereignissen des primären Endpunkts (Progression der Nierenerkrankung oder adjudizierter kardiovaskulärer Tod) geplant war. Die Studie wurde zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse nach 624 (entspricht 58% von den geplanten 1.070) Ereignissen aufgrund deutlicher Wirksamkeit gemäß den präspezifizierten Abbruchkriterien vorzeitig gestoppt. Bis zur letzten finalen Visite im Juli 2022 waren 990 Ereignisse des primären Endpunkts erreicht (entspricht 92% der geplanten 1.070 Ereignisse). <u>Screening und Run-in:</u> 8 – 12 Wochen	Internationale Studie mit 241 Zentren in den folgenden 8 Ländern: <u>Europa:</u> Deutschland, Großbritannien, Italien <u>Nordamerika:</u> Kanada, USA <u>Asien:</u> China, Japan, Malaysia Die Studie wurde vom 01.02.2019 bis zum 05.07.2022 durchgeführt.	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none">Progression der Nierenerkrankung oder adjudizierter kardiovaskulärer Tod (confirmatorischer Endpunkt) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">Hospitalisierung jeglicher Ursacheadjudizierte HHF oder adjudizierter kardiovaskulärer Todadjudizierter Tod aus jeglicher Ursache <u>Weitere Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none">Kardiovaskulärer TodProgression der NierenerkrankungeGFR-Slope (ergänzend)Zusätzliche Endpunkte siehe TSAP [142]

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

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
				<p><u>Behandlung und Follow-Up:</u> Follow-Up-Visiten waren 2 und 6 Monate nach der Randomisierung und dann alle 6 Monate bis zum Studienende geplant. Alle randomisierten Patienten blieben bis zur letzten geplanten Visite in der Studie.</p> <p>Mediane Beobachtungsdauer: 2,0 Jahre</p> <p>Mediane Behandlungsdauer: 1,79 Jahre</p>		<p><u>Sicherheit und unerwünschte Ereignisse</u></p>
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Der Anteil der Patienten mit einer eGFR <20 ml/min/1,73 m² betrug: n=254:</p> <p>(CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); m²: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; TSAP: Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan der Studie); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Empagliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
EMPA- KIDNEY	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	<p><u>Begleitmedikation:</u> Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen, die häufig im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung auftreten lag im Ermessen des behandelnden Arztes und musste im Einklang mit nationalen und internationalen Leitlinien stehen. Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte bedarfsgerecht verabreicht werden.</p> <p><u>Einschränkungen:</u> Die Einnahme jeglicher SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1- und -2-Inhibitoren sollte weder erforderlich sein, noch sollte eine solche Behandlung für den Patienten ungeeignet sein. Falls eine Indikation zur Einnahme von SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1- und -2-Inhibitoren vorlag, konnte die Studienmedikation abgesetzt und eine solche Therapie angesetzt werden. Sofern es zum Einsatz nicht zulässiger Behandlungen während der Durchführung der Studie kam, konnte die Studienmedikation vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Frauen im gebärfähigen</p>

Studie	Empagliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			Alter mussten sich verpflichten, während der gesamten Studie und bis 7 Tage nach Studienende eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.
mg: Milligramm; qd: Quaque die (täglich); SGLT: Sodium-Glucose-linked Transporter (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)			

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

Die Studie EMPA-KIDNEY war eine randomisierte, doppelblinde, internationale, placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel der Studie war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (SoC) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Frauen und Männer im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer nachgewiesenen chronischen Nierenerkrankung mit dem Risiko einer Krankheitsprogression waren zur Teilnahme an der Studie geeignet. Der Nachweis der chronischen Nierenerkrankung basierte auf eGFR-Werten (nach CKD-EPI) und der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin, die bei lokalen Laboruntersuchungen mindestens 3 Monate vor und zum Zeitpunkt des Screenings erhoben wurden und folgende Werte betragen sollten:

- a. CKD-EPI eGFR ≥ 20 bis < 45 ml/min/1,73 m²; oder
- b. CKD-EPI eGFR ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m² mit UACR ≥ 200 mg/g (oder Protein:Kreatinin Ratio ≥ 300 mg/g)

Grundsätzlich wird das Vorliegen einer CKD definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder UACR > 30 mg/g. Durch die in der EMPA-KIDNEY definierten Einschlusskriterien wurde gewährleistet, dass es sich um Patienten mit dem Risiko für eine Krankheitsprogression und somit behandlungsbedürftige Patienten handelt.

Patienten mit CKD konnten unabhängig von der Grunderkrankung an der Studie teilnehmen; lediglich das Vorliegen einer polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) war ein Ausschlussgrund.

Ebenso waren CKD-Patienten mit einem T2DM und atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen in der Anamnese mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² ausgeschlossen. Hintergrund dafür war, dass diese Patienten in EMPA-REG OUTCOME Studie bereits umfangreich untersucht worden waren. Bei diesen Patienten tritt das renale Risiko aufgrund der noch hohen GFR gegenüber dem kardiovaskulären Risiko eher in den Hintergrund. Die EMPA-KIDNEY Studie zielt auf die Untersuchung einer breiten, repräsentativen Population primär nierenkranker Patienten. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.2 dargestellt.

Um zur Teilnahme an der Studie geeignet zu sein, durften die Patienten weder eine Therapie mit Empagliflozin (oder einem anderem SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitor) benötigen, noch für eine solche Therapie ungeeignet sein. Sollten die Patienten aktuell (basierend auf der Angabe zu Screening- oder Randomisierungsvisite) eine Therapie mit einem SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitor erhalten, wurden Sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Kein Patient, der aktuell mit Empagliflozin (oder einem anderen SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitor) behandelt wurde, sollte diese Therapie absetzen, um zur Teilnahme an der Studie geeignet zu sein. Patienten, für die im Verlauf der Studie eine Indikation zur Therapie mit SGLT2 oder SGLT1/2-Inhibitor gestellt wurde, konnten die Behandlung mit der Studienmedikation beenden und die Behandlung mit SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitor beginnen.

Für die Teilnahme der Studie sollten die Patienten mit einer angemessenen Dosis von RAAS-Hemmern behandelt werden, es sei denn eine solche Behandlung wurde nicht vertragen oder war nicht indiziert.

Die Studie begann mit einer acht- bis zwölfwöchigen einfach-verblindeten Run-in-Phase, in der den Patienten Placebo verabreicht wurde. Während der Run-In-Phase kontrollierten die Prüfarzte die Hintergrundtherapie (einschließlich RAAS-Inhibitoren) jedes Patienten, um sicherzustellen, dass diese individuell adäquat eingestellt ist bzw. weshalb eine Therapie mit RAAS-Inhibitoren für den Patienten nicht geeignet ist. Im Anschluss wurden die Patienten gemäß Ein- und Ausschlusskriterien im Verhältnis 1:1 in den Empagliflozin- bzw. Placebo-

Arm randomisiert. Auf Grundlage eines computergestützten minimalisierten Randomisierungsalgorithmus wurden die Patienten nach den folgenden Kriterien balanciert zugeteilt:

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Diabetes in der Anamnese
- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (lokales Labor)
- UACR zum Zeitpunkt des Screenings (lokales Labor)

Der computergestützte Randomisierungsprozess zur Behandlungsgruppenzuteilung beinhaltete ein weiteres stochastisches Element auf Zufallszahlenbasis, so dass für die statistische Auswertung Re-Randomisierungsmethoden nicht zwingend benötigt waren (für weitere technische Details siehe Studienprotokoll [165]).

Die Anzahl der Teilnehmer mit oder ohne Diabetes mellitus sollte jeweils mindestens ein Drittel betragen, und die Zahl der Teilnehmer mit einer eGFR >45 ml/min/1,73 m² auf etwa ein Drittel begrenzt werden.

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich eine Tablette Empagliflozin (10 mg) oder eine identisch aussehende Tablette Placebo. Das Studienprotokoll [165] gab den Prüfarzten vor, die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für chronische Nierenerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und Folgekomplikationen, die häufig im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung auftreten (z. B. renale Anämie, metabolische Azidose), zu behandeln (Standard of Care, SoC). Bedarfsgerecht sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels, bei allen Patienten bei Bedarf eine Kontrolle des Blutdrucks und eine Behandlung einer Dyslipoproteinämie erfolgen. Die Umsetzung dieser Vorgabe ist in Bezug auf die für das vorliegende Anwendungsgebiet geltende zVT 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 1.070 Ereignisse des primären Endpunkts (Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod) in der Studie verbleiben. Follow-Up-Visiten waren zwei und sechs Monate nach der Randomisierung, sowie anschließend alle sechs Monate bis zum Studienende geplant.

Das Studienende war nach Erreichen von 1.070 ersten Ereignissen des primären Endpunkts geplant. Eine Interimsanalyse war nach Erreichen von mindestens 150 ersten aufgetretenen Ereignissen des Endpunktes ESKD (definiert als Beginn einer dauerhaften Dialyse oder Erhalt eines Nierentransplantats), geplant (interim Database Lock: Februar 2022). Das für die Bewertung der Interimsanalyse zuständige unabhängige Data Monitoring Committee konnte im März 2022 eine Empfehlung für den Abbruch der Studie aufgrund deutlicher Überlegenheit aussprechen. Dafür mussten beide der prädefinierten Kriterien erfüllt sein. Weitere

Informationen zu den technischen Details sind im Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan der EMPA-KIDNEY Studie beschrieben [142, 165].

Die Studie wurde nach der Interimsanalyse basierend auf 624 (58% von 1.070) Ereignissen des primären Endpunkts aufgrund von deutlicher Wirksamkeit gemäß den prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig abgebrochen. Bis zum Ende der Abschlussvisiten Juli 2022 waren 990 Ereignisse des primären Endpunkts erreicht (92,5% der ursprünglich geplanten Ereignisse).

Das Design der EMPA-KIDNEY Studie ist in Abbildung 5 dargestellt.

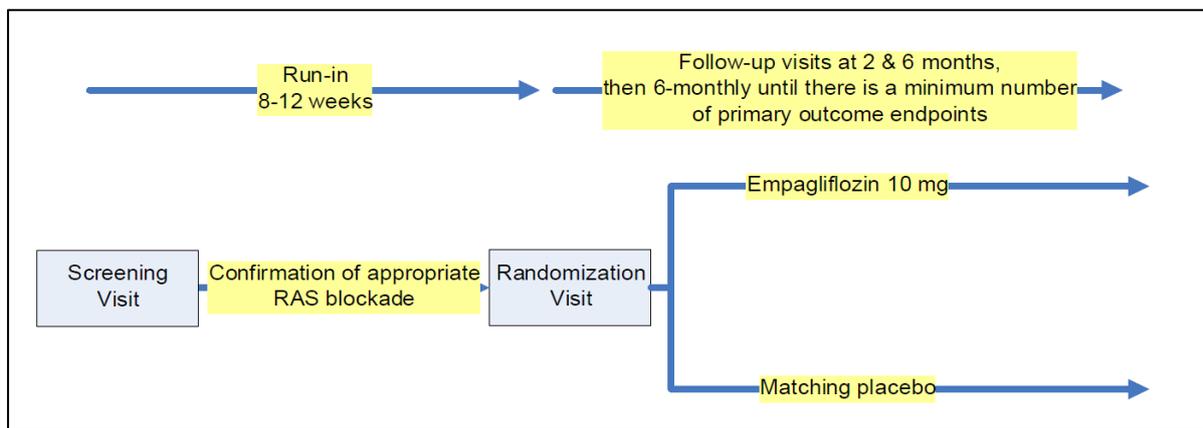


Abbildung 5: Übersicht über das Design der Studie EMPA-KIDNEY

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, adjudizierter renaler Tod, anhaltende Reduktion der eGFR auf <10 ml/min/1,73 m² oder anhaltender Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ ab Randomisierung) oder adjudizierter kardiovaskulärer Tod. Die drei ebenfalls konfirmatorisch getesteten Key secondary Endpunkte waren Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod, Zeit bis zum Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) und Zeit bis zum adjudizierten Tod jeglicher Ursache.

Eine Untergruppe von Patienten der Studie EMPA-KIDNEY wird noch mindestens 2 Jahre nach Ende des Studienzeitraums im Rahmen eines Post-Trial Follow-Up weiterbeobachtet. Daten, die im Post-Trial Follow-Up erhoben wurden, sind nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da es sich hierbei um eine reine Beobachtungsstudie ohne die Verabreichung der Studienmedikation handelt [148].

Tabelle 4-13 fasst die Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie EMPA-KIDNEY zusammen:

Tabelle 4-13: Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin
Beobachtungsdauer^a		
Anzahl Patienten, N	3.305	3.304
Median [Jahre]	2,00	2,00
Mittelwert (SD)	1,96 (0,57)	1,97 (0,57)
Behandlungsdauer		
Anzahl Patienten, N	3.305	3.304
Median [Jahre]	1,77	1,80
Mittelwert (SD)	1,81 (0,66)	1,82 (0,67)
a: Ab Randomisierung bis zur letzten Follow-Up-Visite (unabhängig von der Behandlungsdauer)		
N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

4.3.1.2.1.1.2 StudienpopulationDemographische und klinische Charakteristika

In den nachfolgenden Tabellen finden sich demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation der Studie EMPA-KIDNEY sowie Angaben zur medikamentösen Therapie während der Studie.

Tabelle 4-14: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	N=3.305 (100,0%)	N=3.304 (100,0%)	N=6.609 (100,0%)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	2.210 (66,9)	2.207 (66,8)	4.417 (66,8)
Weiblich	1.095 (33,1)	1.097 (33,2)	2.192 (33,2)
Abstammung, N (%)			
Weiß	1.920 (58,1)	1.939 (58,7)	3.859 (58,4)
Schwarz/Afroamerikanisch	134 (4,1)	128 (3,9)	262 (4,0)
Asiatisch	1.199 (36,3)	1.194 (36,1)	2.393 (36,2)
Andere inkl. gemischt	52 (1,6)	43 (1,3)	95 (1,4)
Ethnie, N (%)			
Nicht-hispanisch/Latino	723 (21,9)	708 (21,4)	1.431 (21,7)
Hispanisch/Latino	119 (3,6)	103 (3,1)	222 (3,4)
Region, N (%)			
Nordamerika	873 (26,4)	844 (25,5)	1.717 (26,0)
Europa	1.304 (39,5)	1.344 (40,7)	2.648 (40,1)
Japan	308 (9,3)	304 (9,2)	612 (9,3)
Asien (andere)	820 (24,8)	812 (24,6)	1.632 (24,7)
OECD-Mitgliedsstaat, N (%)			
Nein	820 (24,8)	812 (24,6)	1.632 (24,7)
Ja	2.485 (75,2)	2.492 (75,4)	4.977 (75,3)
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	63,3 (13,9)	63,4 (13,9)	63,3 (13,9)
<65, N (%)	1.501 (45,4)	1.501 (45,4)	3.002 (45,4)
<50, N (%)	580 (17,5)	561 (17,0)	1.141 (17,3)
50 bis <65, N (%)	921 (27,9)	940 (28,5)	1.861 (28,2)
≥65, N (%)	1.804 (54,6)	1.803 (54,6)	3.607 (54,6)
65 bis <75, N (%)	1.044 (31,6)	1.045 (31,6)	2.089 (31,6)
≥75, N (%)	760 (23,0)	758 (22,9)	1.518 (23,0)

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

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	N=3.305 (100,0%)	N=3.304 (100,0%)	N=6.609 (100,0%)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.			
N/n: Anzahl Patienten; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

Tabelle 4-15: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	N=3.305 (100,0%)	N=3.304 (100,0%)	N=6.609 (100,0%)
Nierenerkrankungsbezogene Charakteristika			
eGFR [ml/min/1,73 m²]			
Mittelwert (SD)	37,26 (14,42)	37,37 (14,48)	37,32 (14,45)
<30, N (%)	1.151 (34,8)	1.131 (34,2)	2.282 (34,5)
30 bis <45, N (%)	1.461 (44,2)	1.467 (44,4)	2.928 (44,3)
45 bis <60, N (%)	442 (13,4)	446 (13,5)	888 (13,4)
≥60, N (%)	251 (7,6)	260 (7,9)	511 (7,7)
Urin Albumin Kreatinin Quotient [mg/g], N (%)			
Median (Q1; Q3)	327,26 (53,54, 1.073,96)	330,58 (46,29, 1.061,34)	329,35 (48,53, 1.068,93)
<30, N (%)	663 (20,1)	665 (20,1)	1.328 (20,1)
≥30 bis ≤300, N (%)	937 (28,4)	927 (28,1)	1.864 (28,2)
>300, N (%)	1.705 (51,6)	1.712 (51,8)	3.417 (51,7)
<200, N (%)	1.356 (41,0)	1.361 (41,2)	2.717 (41,1)
≥200, N (%)	1.949 (59,0)	1.943 (58,8)	3.892 (58,9)
KDIGO-Risikoklasse			
Gering, Moderat, Hoch, N (%)	833 (25,2)	839 (25,4)	1.672 (25,3)
Gering, N (%)	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Moderat, N (%)	115 (3,5)	140 (4,2)	255 (3,9)
Hoch, N (%)	716 (21,7)	697 (21,1)	1.413 (21,4)
Sehr hoch, N (%)	2.472 (74,8)	2.465 (74,6)	4.937 (74,7)
Primäre Ursache der Nierenerkrankung			
Diabetisch, N (%)	1.025 (31,0)	1.032 (31,2)	2.057 (31,1)
Glomerulär, N (%)	816 (24,7)	853 (25,8)	1.669 (25,3)
Hypertensiv / renovaskulär, N (%)	739 (22,4)	706 (21,4)	1.445 (21,9)

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

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	N=3.305 (100,0%)	N=3.304 (100,0%)	N=6.609 (100,0%)
Andere / unbekannt, N (%)	725 (21,9)	713 (21,6)	1.438 (21,8)
Weitere Charakteristika			
Blutdruck [mmHg]			
Systolisch, Mittelwert (SD)	136,7 (18,4)	136,4 (18,1)	136,5 (18,3)
<130, N (%)	1.208 (36,6)	1.190 (36,0)	2.398 (36,3)
≥130, N (%)	2.097 (63,4)	2.114 (64,0)	4.211 (63,7)
≥130 bis <145, N (%)	1.063 (32,2)	1.126 (34,1)	2.189 (33,1)
≥145, N (%)	1.034 (31,3)	988 (29,9)	2.022 (30,6)
Diastolisch, Mittelwert (SD)	78,1 (11,9)	78,1 (11,7)	78,1 (11,8)
<75, N (%)	1.286 (38,9)	1.294 (39,2)	2.580 (39,0)
≥75 bis <85, N (%)	1.033 (31,3)	1.019 (30,8)	2.052 (31,0)
≥85, N (%)	986 (29,8)	991 (30,0)	1.977 (29,9)
Diabetesstatus^a			
Ohne Diabetes, N (%)	1.790 (54,2)	1.779 (53,8)	3.569 (54,0)
Diabetes mellitus Typ 2, N (%)	1.466 (44,4)	1.470 (44,5)	2.936 (44,4)
Andere/Unbekannt, N (%)	49 (1,5)	55 (1,7)	104 (1,6)
HbA_{1c} [%], Mittelwert (SD), Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn			
N	1.493	1.498	2.991
HbA _{1c} , Mittelwert (SD)	7,19 (1,31)	7,15 (1,31)	7,17 (1,31)
BMI [kg/m²]			
BMI, Mittelwert (SD)	29,8 (6,8)	29,7 (6,7)	29,7 (6,8)
<30, N (%)	1.961 (59,3)	1.955 (59,2)	3.916 (59,3)
<25, N (%)	821 (24,8)	798 (24,2)	1.619 (24,5)
≥25 bis <30, N (%)	1.140 (34,5)	1.157 (35,0)	2.297 (34,8)
≥30, N (%)	1.337 (40,5)	1.340 (40,6)	2.677 (40,5)
Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese^b, N (%)			
Ja, N (%)	904 (27,4)	861 (26,1)	1.765 (26,7)
Nein, N (%)	2.401 (72,6)	2.443 (73,9)	4.844 (73,3)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.			
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.			
a: Gemäß Anamnese, diabetesbedingtem UE, Anwendung blutzuckersenkender Medikation oder HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn von ≥48 mmol/mol. Patienten mit fehlenden Angaben bezüglich des Diabetestyp in der Anamnese wurden als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gewertet.			

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

EMPA-KIDNEY	Placebo N=3.305 (100,0%)	Empagliflozin N=3.304 (100,0%)	Gesamt N=6.609 (100,0%)
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn			
b: Gemäß Anamnese des Patienten oder aufgetreten als UE während der Run-In-Phase. Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese umfasst transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung oder Herzinsuffizienz.			
BMI: Body-Mass-Index; (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mmol: Millimol; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-16: Medikamentöse Therapien in der Studie – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 3.305 (100,0)	Empagliflozin N = 3.304 (100,0)	Placebo N = 3.305 (100,0)	Empagliflozin N = 3.304 (100,0)
RAAS-Inhibitoren	2.797 (84,6)	2.831 (85,7)	2.889 (87,4)	2.901 (87,8)
ACE Hemmer / AT1-Antagonisten ^a	2.748 (83,1)	2.788 (84,4)	2.839 (85,9)	2.858 (86,5)
ARNi	47 (1,4)	39 (1,2)	73 (2,2)	68 (2,1)
Renin-Inhibitoren	3 (0,1)	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Betablocker	1.365 (41,3)	1.396 (42,3)	1.513 (45,8)	1.550 (46,9)
Diuretika	1.453 (44,0)	1.362 (41,2)	1.667 (50,4)	1.517 (45,9)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	896 (27,1)	851 (25,8)	1.107 (33,5)	1.010 (30,6)
Thiaziddiuretika oder Low-Ceiling-Diuretika	575 (17,4)	547 (16,6)	701 (21,2)	628 (19,0)
Andere Diuretika	254 (7,7)	258 (7,8)	319 (9,7)	304 (9,2)
Calciumkanalblocker	1.745 (52,8)	1.737 (52,6)	2.001 (60,5)	1.926 (58,3)
Antithrombotika	1.465 (44,3)	1.443 (43,7)	1.621 (49,0)	1.591 (48,2)
Thrombozytenaggregationshemmer, ohne Heparin	1.153 (34,9)	1.122 (34,0)	1.278 (38,7)	1.238 (37,5)
Antikoagulantien	398 (12,0)	382 (11,6)	501 (15,2)	474 (14,3)
Thrombolytika	2 (0,1)	1 (<0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
Andere Antithrombotika	10 (0,3)	18 (0,5)	12 (0,4)	22 (0,7)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, SGLT2-Inhibitor und Insulin	1.344 (40,7)	1.351 (40,9)	1.452 (43,9)	1.423 (43,1)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne SGLT2-Inhibitoren und Insulin	942 (28,5)	965 (29,2)	1.052 (31,8)	1.062 (32,1)
Biguanide	337 (10,2)	332 (10,0)	381 (11,5)	355 (10,7)

EMPA-KIDNEY				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 3.305 (100,0)	Empagliflozin N = 3.304 (100,0)	Placebo N = 3.305 (100,0)	Empagliflozin N = 3.304 (100,0)
Sulfonamide	275 (8,3)	310 (9,4)	308 (9,3)	333 (10,1)
GLP1-Rezeptor-Agonisten	164 (5,0)	173 (5,2)	276 (8,4)	269 (8,1)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	74 (2,2)	76 (2,3)	90 (2,7)	85 (2,6)
DPP-4-Hemmer	436 (13,2)	446 (13,5)	518 (15,7)	503 (15,2)
Thiazolidindione	42 (1,3)	58 (1,8)	50 (1,5)	66 (2,0)
Meglitinide	39 (1,2)	57 (1,7)	56 (1,7)	73 (2,2)
Andere blutzuckersenkende Arzneimittel ohne SGLT2-Inhibitoren und Insulin	906 (27,4)	925 (28,0)	1.021 (30,9)	1.025 (31,0)
Insulin und -analoga	840 (25,4)	823 (24,9)	921 (27,9)	893 (27,0)
SGLT2-Inhibitoren	0	0	98 (3,0)	55 (1,7)
Lipidsenkende Mittel	2.253 (68,2)	2.248 (68,0)	2.429 (73,5)	2.421 (73,3)
Statine	2.102 (63,6)	2.121 (64,2)	2.289 (69,3)	2.296 (69,5)
Fibrate	129 (3,9)	102 (1,3)	139 (4,2)	113 (3,4)
Andere lipidsenkende Wirkstoffe	412 (12,5)	423 (12,8)	532 (16,1)	517 (15,6)
a: Patienten, die mit der Fixkombination aus Valsartan und Sacubitril (ARNi) behandelt wurden, werden nicht als Patienten mit AT1-Antagonisten-Therapie gewertet, da Sacubitril/Valsartan nicht zur antihypertensiven Behandlung zugelassen ist.				
ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP1: Glucagon-like Peptide 1; N/n: Anzahl Patienten; SGLT2: Natrium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2); RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System				

4.3.1.2.1.3 Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten

Der G-BA hat eine „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)“ als zVT festgelegt [89] (Details siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Die Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT in der Studie EMPA-KIDNEY war durch verschiedene Vorgaben sichergestellt und zeigte sich anhand der Protokollvorgaben, der eingesetzten medikamentösen Therapien sowie der Verlaufswerte hinsichtlich der Behandlung verschiedener relevanter Komorbiditäten (siehe folgende Abschnitte).

Protokollvorgabe für Prüfarzte

In der Studie EMPA-KIDNEY unterlag die Behandlung der Patienten dem Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes. Die Ärzte waren angehalten, einen angemessenen und individualisierten Behandlungsstandard sicherzustellen. Dies schloss die Behandlung hinsichtlich eines Fortschreitens der Nierenerkrankung, kardiovaskulärer Risikofaktoren und anderer bei CKD häufiger Komorbiditäten (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie etc.) wie auch der CKD-bedingten Folgeerkrankungen explizit ein. Hierbei sollten gültige lokale, nationale oder internationale Leitlinien berücksichtigt werden.

Keine Einschränkung der medikamentösen Therapie

Gemäß Studienprotokoll der Studie EMPA-KIDNEY konnten während der Studie fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit individuell und gemäß Leitlinien eingestellt ist. Es gab keine Einschränkung der Therapie in der EMPA-KIDNEY Studie [165]. Die Behandlung mit SGLT2 oder SGLT1/2-Inhibitoren war im Rahmen der Studie zulässig: Initial wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine Behandlung mit SGLT2 oder SGLT1/2-Inhibitoren benötigten. Patienten, für die im Verlauf der Studie eine Indikation zur Therapie mit SGLT2 oder SGLT1/2-Inhibitoren gestellt wurde, konnten die Behandlung mit der Studienmedikation beenden und die Behandlung mit SGLT2 oder SGLT1/2-Inhibitor beginnen. Von dieser Option machten 50 Patienten während der Behandlungsphase Gebrauch. Die Patienten verblieben grundsätzlich weiter in der Studie und wurden entsprechend dem ITT-Ansatz ausgewertet. Das grundsätzliche Vorgehen hinsichtlich der Behandlung der Patienten in der Studie EMPA-KIDNEY erfolgte damit im Einklang mit den diesbezüglichen Vorgaben des G-BA.

Einschlusskriterien der EMPA-KIDNEY Studie bzgl. Behandlung mit RAAS-Hemmern

Laut G-BA-Beratung kommt ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten im Rahmen der patientenindividuellen Therapie der CKD eine wichtige Rolle zu, da für diese Wirkstoffklassen ein positiver Einfluss auf die Progression der Nierenerkrankung gezeigt werden konnte. Daher soll die Behandlung von CKD-Patienten den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten umfassen, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind [89].

Entsprechend den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen der DEGAM [20] wird eine Behandlung mit RAAS-Hemmern nicht pauschal für alle CKD-Patienten empfohlen. Konkret wird bei Diabetikern und bei Patienten mit Proteinurie (>30mg/24 h oder Äquivalent bzw. >300 mg/täglich bei Patienten ohne Diabetes) eine Empfehlung für ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ausgesprochen.

In der Studie EMPA-KIDNEY sollten die Patienten gemäß Einschlusskriterien eine Monotherapie mit angemessener Dosierung eines RAAS-Hemmers (ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist) erhalten, es sei denn, eine solche Therapie wurde nicht vertragen oder war nicht indiziert. Für die in Frage kommenden Patienten sah der Prüfplan eine Bestätigung durch den Prüfarzt vor, dass eine angemessene Dosis eines RAAS-Hemmers verschrieben wird.

Patienten, bei denen keine Behandlung mit RAAS-Hemmern angezeigt war (z. B. aufgrund einer bestimmten Begleittherapie oder Komorbidität) oder die eine Behandlung mit RAAS-Hemmern nicht vertragen, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Patienten, bei denen nach Maßgabe des leitenden Prüfarztes eine Behandlung mit RAAS-Hemmern angezeigt gewesen wäre oder die eine unpassende Dosis erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen, konnten aber, sobald die angemessene Dosis eingeführt war, erneut gescreent werden [165].

Insgesamt erhielten 85% der Patienten bereits zu Studienbeginn RAAS-Hemmer (siehe Tabelle 4-16). Vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Therapie mit RAAS-Hemmern zeigen sich in Analysen aus dem Versorgungsalltag [1, 2].

Vor dem Hintergrund der Vorgaben in der EMPA-KIDNEY Studie hinsichtlich einer Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten kann von der patientenindividuell optimierten Therapie der CKD und damit einer leitliniengerechten Behandlung der Progression der CKD ausgegangen werden.

Behandlung relevanter Komorbiditäten in der EMPA-KIDNEY Studie

Im Folgenden wird auf die Behandlung relevanter Komorbiditäten eingegangen. Bei der Beurteilung der Umsetzung der zVT anhand der Zielwerterreichung (z. B. Blutdruck) ist vorliegend zu beachten, dass die entsprechenden Leitlinien *patientenindividuelle* Zielwerte (beispielsweise in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten) vorgeben [20]. Dies entspricht der Empfehlung des G-BA, der ausführt, dass sich die Zielwerte an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen sollen [89].

Diese Aspekte sind daher bei der Interpretation der Erreichung von Zielwerten zu berücksichtigen. Gleiches gilt für den Anteil eingesetzter Wirkstoffe zu Studienbeginn und im Studienverlauf, da einer patientenindividuellen Therapie je nach Ausprägung der Komorbiditäten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine große Bedeutung zukommt [20].

Hypertonie

Die Hypertonie kann sowohl Ursache als auch Folge der CKD sein und stellt eine der häufigsten Ursachen für eine dialysepflichtige CKD dar [1, 20]. Laut DEGAM-Leitlinie gibt es eine Übereinstimmung zwischen den meisten Quelleitlinien, dass Blutdruckziele für CKD-Patienten individualisiert festgelegt werden sollen. In ebenjenen Quelleitlinien wird im Allgemeinen ein Zielwert <140/90 mmHg empfohlen [20].

Im Zuge einer Nierenerkrankung kommt es durch verschiedene Mechanismen (regionale Ischämien, oxidativer Stress etc.) zu einer Überaktivierung des Renin-Rückkopplungsmechanismus in den Nieren und nachfolgend zu vermehrter Natriumretention sowie weiterer durch CKD aggravierter Phänomene wie erhöhter Gefäßsteifigkeit und erhöhtem Sympathikotonus. Daraus resultiert als häufige Komplikation der CKD ein nur noch sehr schwer zu

regulierender Bluthochdruck, der sich seinerseits wieder ungünstig auf die Krankheitsprogression auswirkt [111, 166] (siehe auch Modul 3).

Die Bewertung der Umsetzung einer optimierten Therapie der Hypertonie erfolgt anhand des Verlaufs des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der verabreichten antihypertensiven Therapien.

Tabelle 4-16 zeigt die verabreichten antihypertensiven Therapien zu Beginn der Studie EMPA-KIDNEY und im Studienverlauf. Hinsichtlich der einzelnen Substanzklassen wurden die Patienten zu Studienbeginn u. a. wie folgt behandelt: 84,6% (Placebo) bzw. 85,7% (Empagliflozin 10mg) der Patienten erhielten RAAS-Inhibitoren, 41,3% bzw. 42,3% Betablocker, 44% bzw. 41,2% Diuretika und 52,8% bzw. 52,6% Calciumkanalblocker. Antithrombotika erhielten 44,3% bzw. 43,7% der Patienten. Die Anteile zu jeglichem Zeitpunkt sind höher als zu Studienbeginn, woraus sich folgern lässt, dass die Prüfarzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben.

Zu Beginn und im Verlauf der Studie lagen die Werte für den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck der Patienten in beiden Studienarmen im Mittel durchgängig im allgemeinen Zielkorridor (Tabelle 4-17). Über die gesamte Studiendauer war in beiden Behandlungsarmen eine anhaltende Blutdruckkontrolle zu verzeichnen. Insgesamt zeigten sich in der Studie EMPA-KIDNEY bezüglich der erreichten Blutdruckwerte keine nennenswerten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm. Dies spricht für die qualitativ gute Umsetzung der antihypertensiven Therapie.

Tabelle 4-17: Blutdruckwerte im Studienverlauf – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Placebo		Empagliflozin	
	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Studienbeginn				
N (%) ^a	3.305 (100,0)	3.305 (100,0)	3.304 (100,0)	3.304 (100,0)
Mittelwert (SD)	136,7 (18,4)	78,1 (11,9)	136,4 (18,1)	78,1 (11,7)
2 Monate				
N (%) ^a	2.992 (90,5)	2.992 (90,5)	2.955 (89,4)	2.955 (89,4)
Mittelwert (SD)	135,9 (18,6)	77,5 (11,9)	131,7 (18,0)	76,4 (11,6)
6 Monate				
N (%) ^a	2.945 (89,1)	2.945 (89,1)	2.885 (87,3)	2.885 (87,3)
Mittelwert (SD)	134,8 (18,6)	77,3 (12,0)	131,8 (18,6)	76,5 (12,0)
12 Monate				
N (%) ^a	2.886 (87,3)	2.886 (87,3)	2.878 (87,1)	2.878 (87,1)
Mittelwert (SD)	136,0 (18,4)	77,4 (11,9)	133,1 (18,1)	77,0 (11,7)

EMPA-KIDNEY	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
18 Monate				
N (%) ^a	2.659 (80,5)	2.659 (80,5)	2.657 (80,4)	2.657 (80,4)
Mittelwert (SD)	135,0 (18,9)	77,1 (11,9)	132,7 (18,1)	76,6 (11,9)
24 Monate				
N (%) ^a	1.717 (52,0)	1.717 (52,0)	1.740 (52,7)	1.740 (52,7)
Mittelwert (SD)	135,9 (19,0)	76,2 (11,7)	133,8 (18,0)	76,2 (11,5)
30 Monate				
N (%) ^a	1.209 (36,6)	1.209 (36,6)	1.240 (37,5)	1.240 (37,5)
Mittelwert (SD)	136,0 (18,4)	75,9 (12,1)	132,9 (18,7)	75,5 (11,7)
36 Monate				
N (%) ^a	296 (9,0)	296 (9,0)	298 (9,0)	298 (9,0)
Mittelwert (SD)	135,2 (18,0)	75,7 (11,9)	134,2 (19,0)	75,3 (11,6)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation				
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie				
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)				

Diabetes mellitus

Erhöhte HbA_{1c}-Werte stellen laut DEGAM-Leitlinie [20] einen Risikofaktor für Diabeteskomplikationen und die Progression der Nierenerkrankung dar. Etwa 44% aller randomisierten Patienten der Studie EMPA-KIDNEY wiesen zu Studienbeginn einen T2DM auf (siehe Tabelle 4-15).

Laut DEGAM-Leitlinie unterscheiden sich die Zielwerte für den HbA_{1c} bei Diabetikern mit und ohne CKD nicht [20]. 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% [167]. Spezifische Kriterien, wann eine Insulintherapie bei CKD-Patienten mit Diabetes zu beginnen ist, können nicht angegeben werden [20].

Tabelle 4-16 zeigt die verabreichten antidiabetischen Therapien zu Beginn der Studie EMPA-KIDNEY und im Studienverlauf. Insgesamt 40,7% im Placebo-Arm bzw. 40,9% im Empagliflozin-Arm erhielten zu Studienbeginn eine blutzuckersenkende Therapie (siehe Tabelle 4-16).

Die Bewertung der Umsetzung der blutzuckersenkenden Therapie erfolgt anhand des Verlaufs des HbA_{1c}-Wertes. Zu Beginn und im Verlauf der Studie lagen die HbA_{1c}-Werte der Diabetespatienten in beiden Studienarmen im Mittel durchgängig in dem oben genannten Zielkorridor (siehe Tabelle 4-18). Im Verlauf der Studie war in beiden Behandlungsarmen eine weitere

geringfügige Verbesserung des HbA_{1c}-Werts zu verzeichnen. Insgesamt zeigten sich in den Studie EMPA-KIDNEY bezüglich der blutzuckersenkenden Therapie und der erreichten Blutzuckerwerte keine relevanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm. Dies spricht für die qualitativ gute Umsetzung der blutzuckersenkenden Therapie.

Tabelle 4-18: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin
HbA _{1c} -Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.515	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.525
Studienbeginn		
N (%) ^a	1.493 (98,5)	1.498 (98,2)
Mittelwert (SD)	7,19 (1,31)	7,15 (1,31)
2 Monate		
N (%) ^a	1.353 (89,3)	1.327 (87,0)
Mittelwert (SD)	7,16 (1,33)	6,98 (1,22)
18 Monate		
N (%) ^a	1.180 (77,9)	1.201 (78,8)
Mittelwert (SD)	7,10 (1,32)	7,02 (1,28)
24 Monate		
N (%) ^a	250 (16,5)	271 (17,8)
Mittelwert (SD)	7,20 (1,22)	7,01 (1,12)
30 Monate		
N (%) ^a	478 (31,6)	461 (30,2)
Mittelwert (SD)	7,12 (1,34)	7,15 (1,36)
36 Monate		
N (%) ^a	143 (9,4)	154 (10,1)
Mittelwert (SD)	7,05 (1,54)	7,11 (1,35)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation		
Der HbA _{1c} wurde zu Randomisierung und zu den Visiten zu Monat 2, Monat 18 sowie zur finalen Follow-Up-Visite erhoben. Durch die Variabilität des Zeitpunkts der finalen Follow-Up-Visite wurden zu Monat 30 mehr Patienten in der Analyse berücksichtigt als zu Monat 24.		
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie		
HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Dyslipoproteinämie

Menschen mit CKD haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [20]. Zur Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse wird die Therapie mit Lipidsenkern empfohlen [20]. Die Therapieempfehlungen für die Behandlung der Dyslipidämie für Patienten mit CKD weichen laut DEGAM-Leitlinie nicht von denjenigen für Patienten ohne CKD ab [20]. Der Einsatz von Statinen oder einer Statin/Ezetimib-Kombination wird empfohlen [168].

Tabelle 4-16 zeigt die verabreichten lipidsenkenden Therapien zu Beginn der Studie EMPA-KIDNEY und im Studienverlauf. Dabei erhielten 68,2 bzw. 68% der Patienten zu Studienbeginn eine lipidsenkende Therapie. Detaillierte Angaben zu den eingesetzten Substanzklassen finden sich in Tabelle 4-16. Im Studienverlauf erfolgten in beiden Behandlungsarmen Anpassungen der Medikation, woraus sich folgern lässt, dass die Prüfarzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben.

Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Laut G-BA ist die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)“ [89].

Aus den obigen Ausführungen zum grundsätzlichen Vorgehen bezüglich Begleittherapien, zu der gemäß Einschlusskriterien vorliegenden angemessenen RAAS-Therapie sowie zu der Behandlung der Hypertonie, des Diabetes mellitus und der Dyslipoproteinämie geht hervor, dass in der Studie EMPA-KIDNEY eine fortwährende und mit den aktuellen Leitlinien konforme patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung sowie der Komorbiditäten tatsächlich erfolgt ist. Somit wurde die vom G-BA für das Anwendungsgebiet der CKD bestimmte zVT in der Studie EMPA-KIDNEY adäquat umgesetzt.

4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der 40,1% aller Studienteilnehmer in Europa randomisiert wurden und 75,3% in OECD-Ländern (siehe Tabelle 4-14). 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 [169]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in die Studie EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der EMPA-KIDNEY Studie wurde ein hinsichtlich der CKD-Grunderkrankungen repräsentatives Patientenkollektiv untersucht. So entsprechen die Anteile der eingeschlossenen

CKD-Grunderkrankungen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der chronischen Nierenerkrankung (siehe Abbildung 6: Grunderkrankungen der CKD in der DEGAM-Leitlinie und in EMPA-KIDNEY Studie [20, 87])

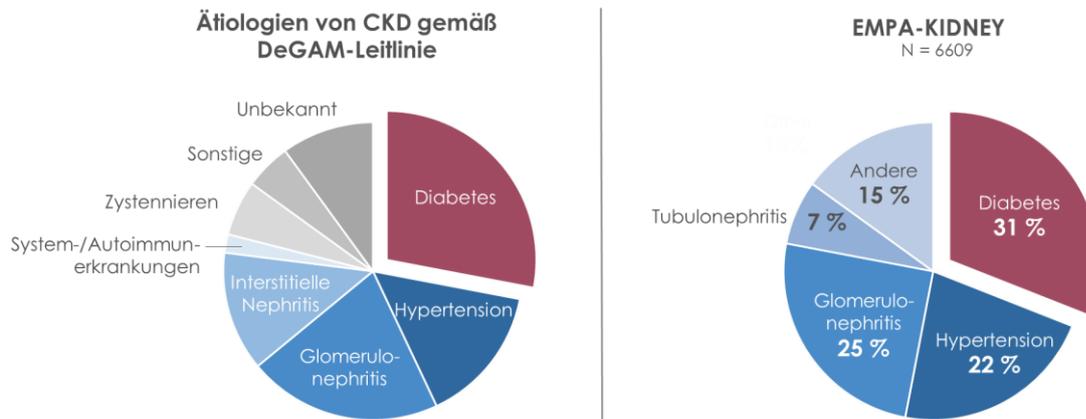


Abbildung 6: Grunderkrankungen der CKD in der DEGAM-Leitlinie und in EMPA-KIDNEY Studie [20, 87]

Ebenso wird über den Einschluss von Patienten über breite eGFR- und Albuminurie-Bereiche ein umfassendes Spektrum von Nierenerkrankungen abgedeckt, was sich in der Versorgungsrealität in ähnlicher Form abbildet [1–4].

Anders als in der vom G-BA bereits im Anwendungsgebiet der CKD bewerteten Studie konnten in die Studie EMPA-KIDNEY auch Patienten eingeschlossen werden, die – beispielsweise aufgrund Unverträglichkeit oder fehlender Indikation – nicht mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten behandelt wurden [6]. Diese Patienten machten in der EMPA-KIDNEY Studie 15% der Studienpopulation aus (siehe Tabelle 4-16) und zeigen sich in vergleichbarer Größenordnung im Versorgungsalltag [1, 2]. Damit reflektiert die EMPA-KIDNEY auch hinsichtlich dieses Aspekts den deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt wird deshalb mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe 4.3.1.2.2.2.2). Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.1.3 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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMPA-KIDNEY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

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 einen computergenerierten minimalisierten Randomisierungsalgorithmus. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. 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.

4.3.1.2.2 Ergebnisse aus RCT – EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-KIDNEY

Endpunkt
Mortalität
Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod
Renaler Tod
Morbidität
Renale Morbidität
Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung ^a oder kardiovaskulärer Tod (Primärer Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)
Progression der Nierenerkrankung ^b
Nierenversagen ^c
Akute Nierenschädigung
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung ^d
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation
eGFR-Slope
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
Myokardinfarkt
Schlaganfall
Gesamthospitalisierungen

Endpunkt
Hospitalisierung jeglicher Ursache ^e
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Gesundheitszustand (EQ-VAS)
Verschlechterung/Verbesserung des EQ-VAS-Scores (Responsekriterium 15 Punkte) ^e
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades^f
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Gesamtrate SUE
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
UE, die zum Therapieabbruch führten
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
Präspezifizierte UE-Konzepte: AESI und andere spezifische UE
UE jeglichen Schweregrades ^f
SUE
UE nach SOC und PT
UE jeglichen Schweregrades ^f
SUE
<p>a: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <10ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%.</p> <p>b: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <10ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%.</p> <p>c: anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation</p> <p>d: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <10ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um jeweils ≥40% bzw. 57%</p> <p>e: post-hoc ausgewertet</p> <p>f: Nachdem das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse)eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)</p>

4.3.1.2.2.1 Endpunkte – EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.1.1 Mortalität – EMPA-KIDNEY

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

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

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p><u>Gesamtmortalität</u> Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Kardiovaskulärer Tod</u> Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod (adjudiziert)</p> <p><u>Renaler Tod</u> Zeit bis zum Auftreten von renalem Tod (adjudiziert)</p> <p><u>Details zu den Analysen</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. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98]). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (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.</p>
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
EMPA-KIDNEY						
Gesamt mortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamt mortalität

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.

Kardiovaskulärer Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde 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.

Renaler Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Renaler 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 EMPA-KIDNEY Studie ist jeweils ein numerischer Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ zu beobachten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 4-23). Es traten nur sehr wenige Todesfälle renaler Ursache auf (in jedem Studienarm jeweils 4 Ereignisse).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Mortalität							
Gesamtmortalität							
3.305	167 (5,1)	2,58	3.304	148 (4,5)	2,28	0,87 [0,70; 1,08]	0,2137
Kardiovaskulärer Tod							
3.305	69 (2,1)	1,06	3.304	59 (1,8)	0,91	0,84 [0,60; 1,19]	0,3366
Renaler Tod							
3.305	4 (0,1)	0,06	3.304	4 (0,1)	0,06	0,90 [0,22; 3,66]	0,8837
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. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren. c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko. d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Sceningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)							

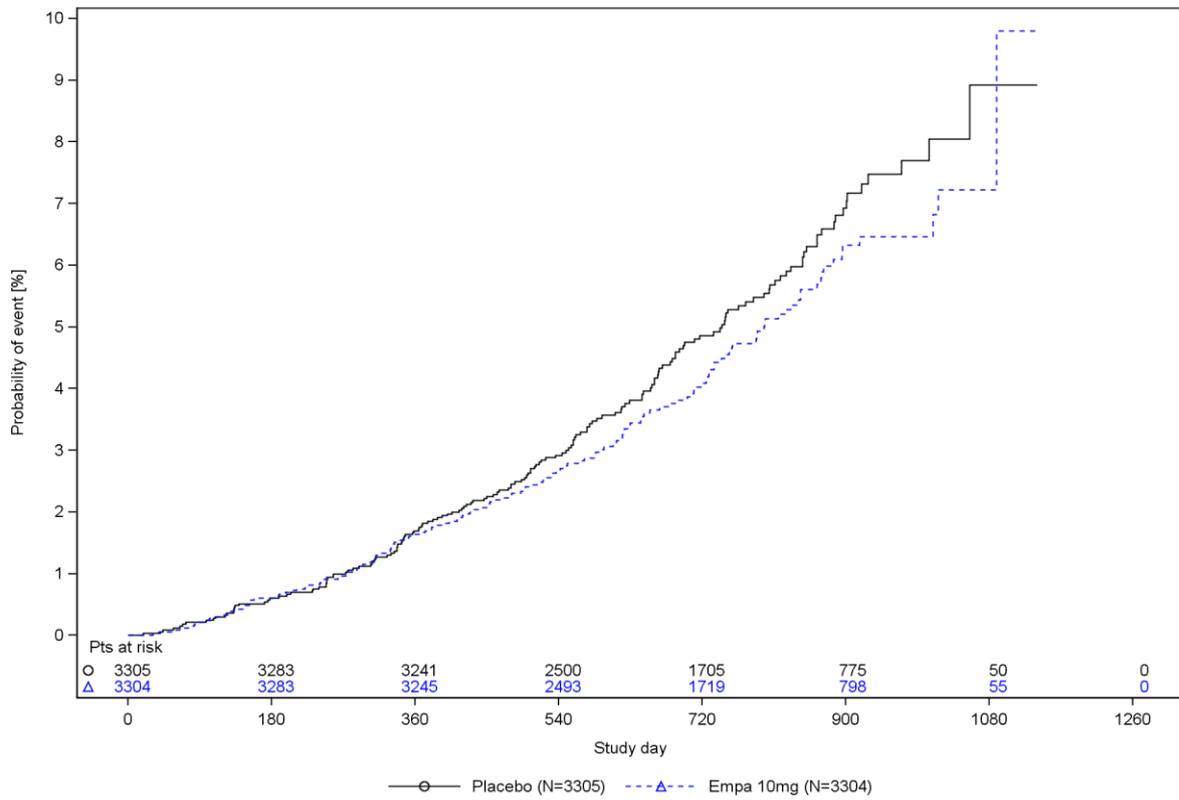


Figure R.1.1.1.1.1: 1 Time to all-cause mortality, Kaplan-Meier estimate - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamt mortalität – EMPA KIDNEY

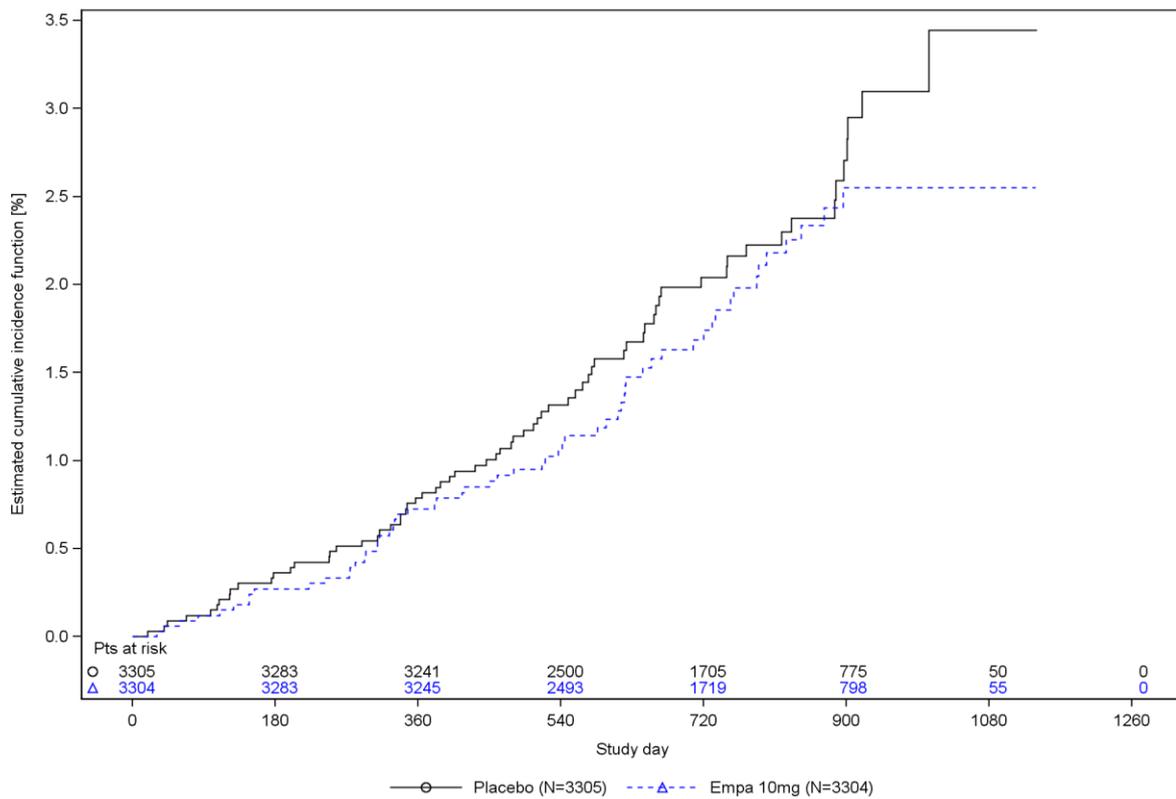


Figure R.1.1.1.1.2: 1 Time to adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA KIDNEY

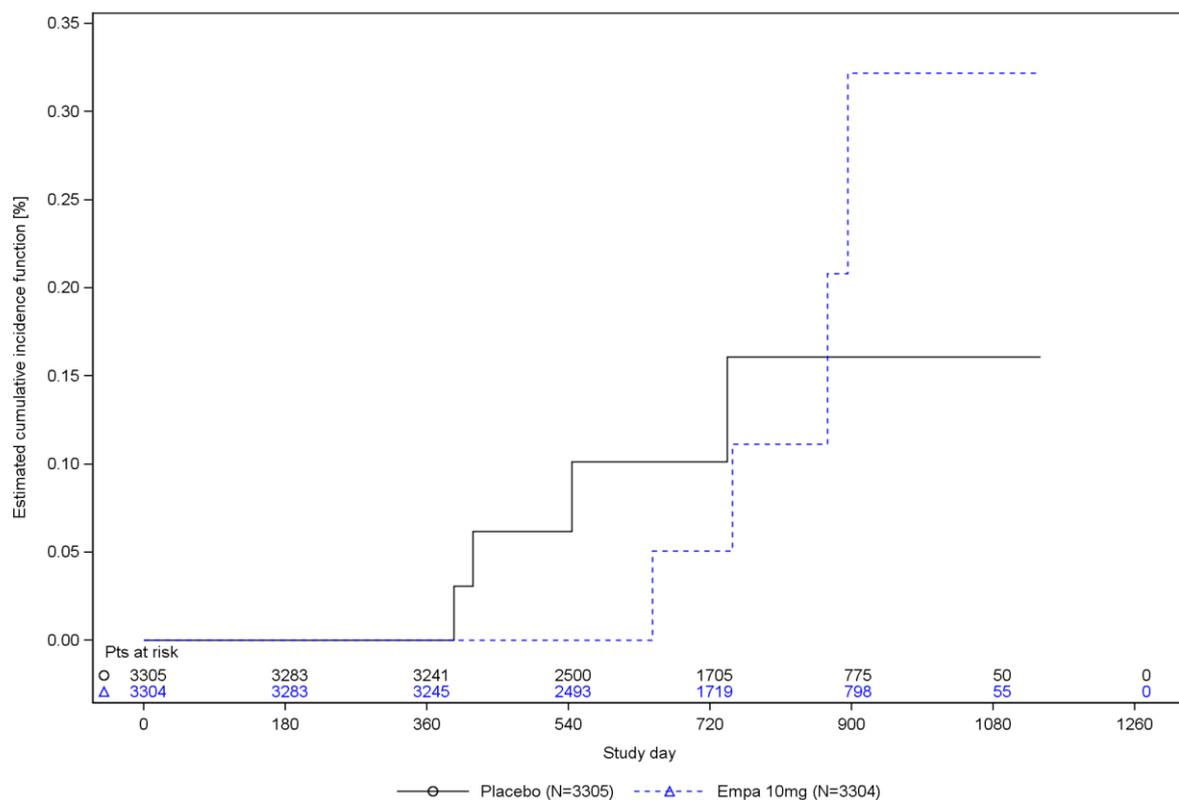


Figure R.1.1.1.1.3: 1 Time to adjudicated renal death, estimated cumulative incidence function (considering non-renal death as competing risk) - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 9: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA KIDNEY

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

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

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.

4.3.1.2.2.1.2 Morbidität – EMPA-KIDNEY**4.3.1.2.2.1.2.1 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 4-24: Operationalisierung von Endpunkten zur Renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p><u>Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärem Tod, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder ○ anhaltende^b eGFR_i <10 ml/min/1,73 m² oder ○ renaler Tod (adjudiziert) oder ○ anhaltende^b Reduktion der eGFR um ≥40% oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung, bestehend aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder • anhaltende^b eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder • renaler Tod (adjudiziert) oder • anhaltende^b Reduktion der eGFR um ≥50% <p><u>Nierenversagen</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen, bestehend aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder • anhaltende^b eGFR <15 ml/min/1,73 m² <p><u>Akute Nierenschädigung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (adjudiziert) („acute kidney injury“).</p> <p><u>Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität:</u></p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u> mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u> mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhaltende^b eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • renaler Tod (adjudiziert) <p><u>Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhaltende^b eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation <p><u>eGFR-Slope (ergänzend)</u></p> <p>Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Veränderung der eGFR über die Zeit („chronic slope“, für den Zeitraum 2 Monate bis zum finalen Follow-Up um den initialen Abfall der eGFR zu berücksichtigen).</p> <p><u>Details zu den Analysen</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98]).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung des eGFR-Slopes erfolgte mittels Random-Coefficient Model mit „random intercept“ und „random slope“ (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.</p>
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Für mindestens 90 Tage oder die Dialyse wurde innerhalb von 90 Tagen gestoppt im Falle von „Erhalt einer Nierentransplantation“, „Dialyse ist medizinisch aussichtslos“ oder „Patient hat Dialyse verweigert“. Eine zum letzten geplanten Erhebungszeitpunkt oder zum letzten geplanten Erhebungszeitpunkt vor dem Tod*, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost-to-follow-up andauernde Dialyse wurde unabhängig von der Dauer der Dialyse als Ereignis gezählt. Die Dauern ggf. aufeinander folgenden Dialyseverfahren wurden addiert.</p> <p>* Bei Todesfällen innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Dialyse wurde ein Mitglied des Endpunktkomitees angehalten zu überprüfen, ob die Dialyse langfristig benötigt worden wäre oder nur vorübergehend. Im Falle einer als vorübergehend eingestuften Dialyse wurde die Bewertung von „laufend“ zu „aus anderen Gründen gestoppt“ geändert und nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>b: bestimmt durch zwei konsekutive Messungen mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen oder zum letzten geplanten Erhebungszeitpunkt oder zum letzten geplanten Erhebungszeitpunkt vor dem Tod, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost-to-follow-up.</p> <p>(CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur renalen 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
EMPA-KIDNEY						
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Progression der Nierenerkrankung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nierenversagen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Akute Nierenschädigung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
eGFR-Slope	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); ITT: Intention-to-Treat; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progression der Nierenerkrankung (oder kardiovaskulärer Tod)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Endpunktkomponenten „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler 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.

Nierenversagen

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Akute Nierenschädigung

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ 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.

Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Endpunktkomponente „Renaler 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.

Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation

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.

eGFR-Slope

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.

In den Analysen zur renalen Morbidität zeigen sich in der EMPA-KIDNEY Studie konsistente Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo mit relativen Risikoreduktionen zwischen 27 und 36% (siehe Tabelle 4-26).

Für den kombinierten primären Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“ wird unter Empagliflozin eine relative Risikoreduktion um 28% gegenüber Placebo erreicht (HR [95%-KI]: 0,72 [0,64; 0,82]).

Für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ lassen sich für alle Definitionen unabhängig von der jeweils betrachteten prozentualen eGFR-Reduktion statistisch signifikante

Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo beobachten. Konkret zeigt sich für die dossierrelevante Hauptbetrachtung der Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR) eine 36%ige relative Risikoreduktion unter Empagliflozin (HR [95%-KI]: 0,64 [0,54; 0,76]).

Für die äußerst schwerwiegende renale Morbidität wird im Endpunkt „Nierenversagen“ (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) in der EMPA-KIDNEY Studie eine signifikante relative Risikoreduktion um 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,63; 0,85]) gegenüber Placebo erreicht.

Auch für die weiteren präspezifizierten Endpunkte zeigen sich signifikante Vorteile. So ist für die Endpunktdefinition „dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ eine relative Risikoreduktion von 31% (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,84]) zu beobachten und für die „dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod“ ebenfalls eine relative Risikoreduktion von 31% (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]) (siehe Tabelle 4-26).

Für die in der EMPA-KIDNEY Studie als Safety-Endpunkt untersuchte Komplikation „Akute Nierenschädigung“, der als einziger Endpunkt knapp keine statistische Signifikanz erreicht, zeigt sich ein numerischer Vorteil für Empagliflozin gegenüber Placebo.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Renale Morbidität							
Endpunkte zur renalen Morbidität							
Primärer Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie: Progression der Nierenerkrankung^{e,f} oder kardiovaskulärer Tod^f							
3.305	558 (16,9)	8,96	3.304	432 (13,1)	6,85	0,72 [0,64; 0,82]	<0,0001
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ oder renaler Tod)							
3.305	332 (10,0)	5,25	3.304	227 (6,9)	3,56	0,64 [0,54; 0,76]	<0,0001
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²)							
3.305	387 (11,7)	6,21	3.304	308 (9,3)	4,89	0,73 [0,63; 0,85]	<0,0001

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Renale Morbidität							
Akute Nierenschädigung							
3.305	135 (4,1)	2,11	3.304	107 (3,2)	1,67	0,78 [0,60; 1,00]	0,0545
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität							
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR							
3.305	504 (15,2)	8,09	3.304	384 (11,6)	6,09	0,71 [0,62; 0,81]	<0,0001
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR							
3.305	273 (8,3)	4,31	3.304	191 (5,8)	2,99	0,67 [0,56; 0,81]	<0,0001
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod							
3.305	221 (6,7)	3,47	3.304	158 (4,8)	2,47	0,69 [0,56; 0,85]	0,0004
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation							
3.305	221 (6,7)	3,47	3.304	157 (4,8)	2,45	0,69 [0,56; 0,84]	0,0003
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter Endpunkte^e							
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$							
3.305	474 (14,3)	7,58	3.304	359 (10,9)	5,67	0,70 [0,61; 0,81]	<0,0001
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$							
3.305	286 (8,7)	4,50	3.304	190 (5,8)	2,96	0,63 [0,52; 0,75]	<0,0001
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$							
3.305	207 (6,3)	3,23	3.304	143 (4,3)	2,22	0,68 [0,55; 0,85]	0,0005
anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²							
3.305	360 (10,9)	5,76	3.304	290 (8,8)	4,58	0,73 [0,62; 0,85]	<0,0001
anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ²							
3.305	167 (5,1)	2,60	3.304	116 (3,5)	1,80	0,69 [0,54; 0,87]	0,0021
dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation							
3.305	158 (4,8)	2,48	3.340	108 (3,3)	1,68	0,67 [0,52; 0,85]	0,0012

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Renale Morbidität							
dauerhafte Dialyse							
3.305	152 (4,6)	2,38	3.304	103 (1,3)	1,60	0,66 [0,51; 0,84]	0,0010
Nierentransplantation							
3.305	9 (0,3)	0,14	3.304	10 (0,3)	0,15	1,08 [0,43; 2,73]	0,8731
<p>Berechnung der eGFR als $eGFR (CKD-EPI)_{cr}$ mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>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. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren.</p> <p>c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.</p> <p>d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod oder anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$</p> <p>f: Die Ergebnisse der Endpunktkomponenten „renaler Tod“ und „kardiovaskulärer Tod“ sind in Abschnitt 4.3.1.2.2.1.1 dargestellt.</p> <p>($CKD-EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „eGFR-Slope“ wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 1,36 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für eGFR-Slope aus EMPA-KIDNEY (ergänzend dargestellt)

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY						
Placebo			Empagliflozin			Behandlung nach Zeit Interaktion Empagliflozin vs Placebo Neigung (/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]	
eGFR-Slope^c						
3.182	-0,32 [-0,50; -0,14]	-2,58 [-2,73; -2,42]	3.186	-2,39 [-2,57; -2,21]	-1,22 [-1,37; -1,07]	1,36 [1,14; 1,57]; <0,0001
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>b: Random-Slope und Intercept Modell für die jährliche Veränderung mit den Einflussgrößen eGFR-Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus zu Studienbeginn, lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite, Region, Behandlung, Interaktionsterm eGFR-Wert zu Studienbeginn*Zeit, und Interaktionsterm Behandlung*Zeit.</p> <p>c: eGFR-Slope (ml/min/1,73 m²) (zentral erfasster eGFR-Wert) für den Zeitraum 2 Monate bis zum finalen Follow-Up (chronic slope).</p> <p>(CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>						

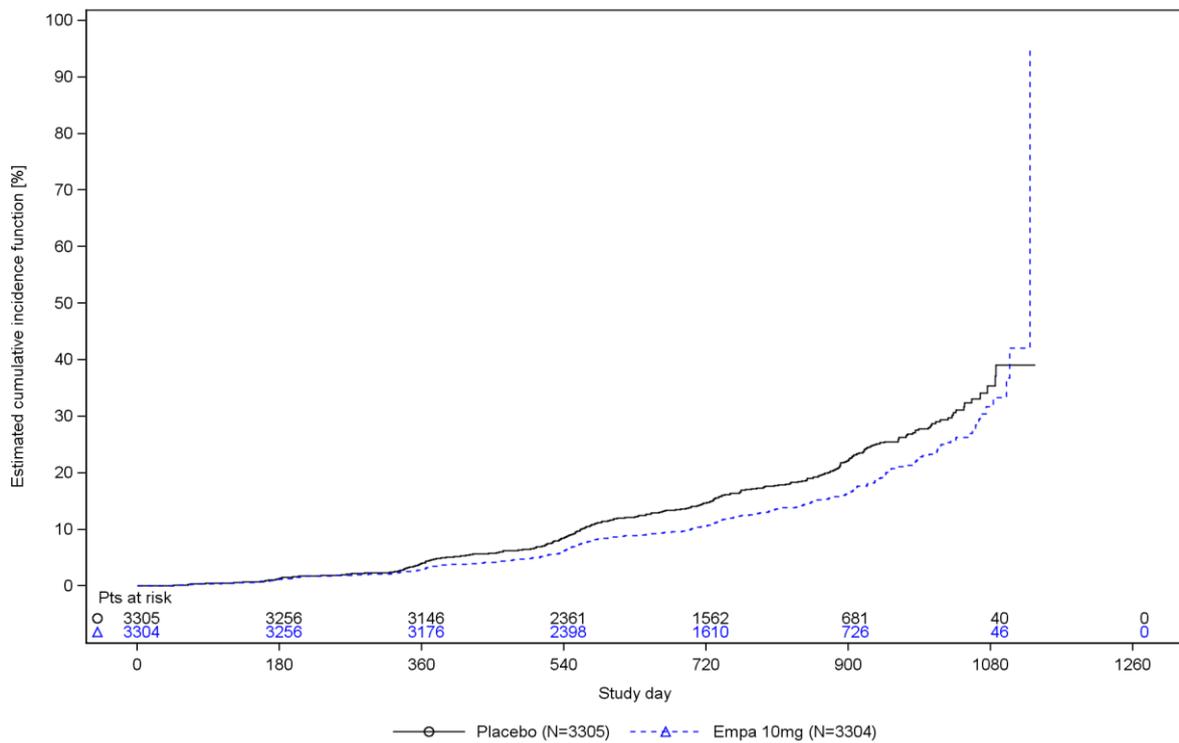


Figure R.1.1.1.2.1: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1) or adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline to < 10, adjudicated renal death or a sustained decline of >=40% in eGFR from baseline.

Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

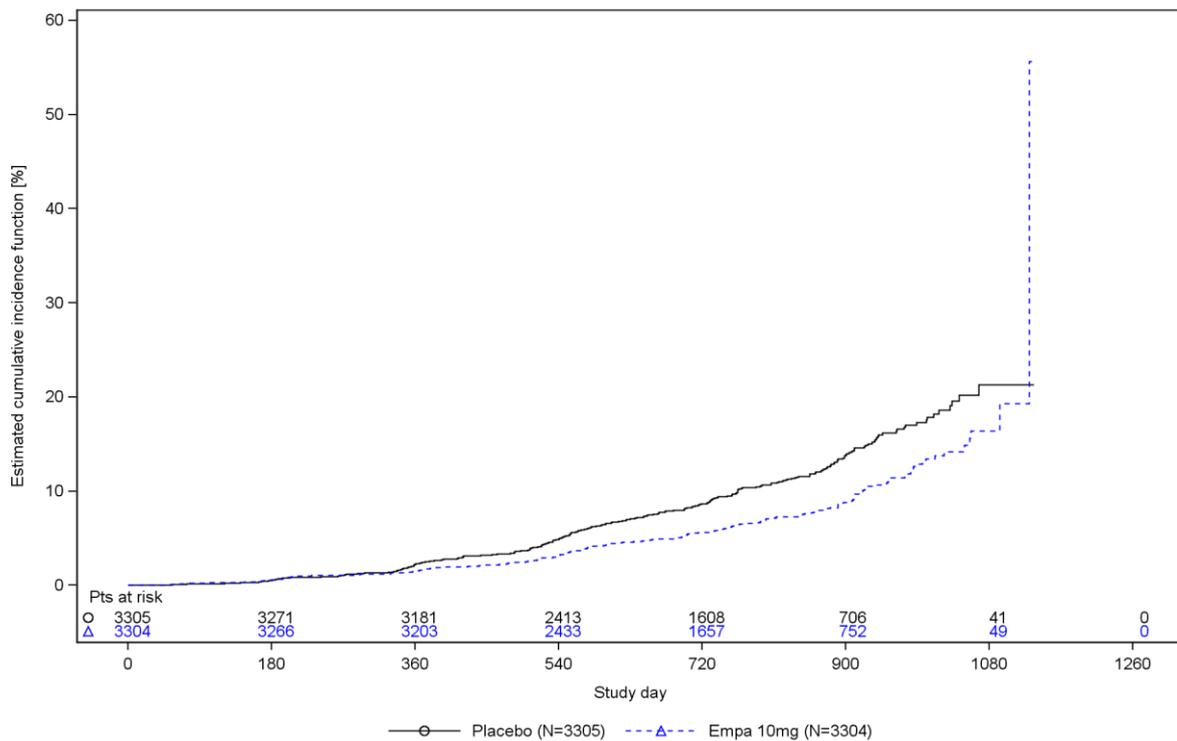


Figure R.1.1.1.2.3: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 2), estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS

Analyses are based on 1245.137.

Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline to < 10, adjudicated renal death or a sustained decline of $\geq 50\%$ in eGFR from baseline.

Abbildung 12: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

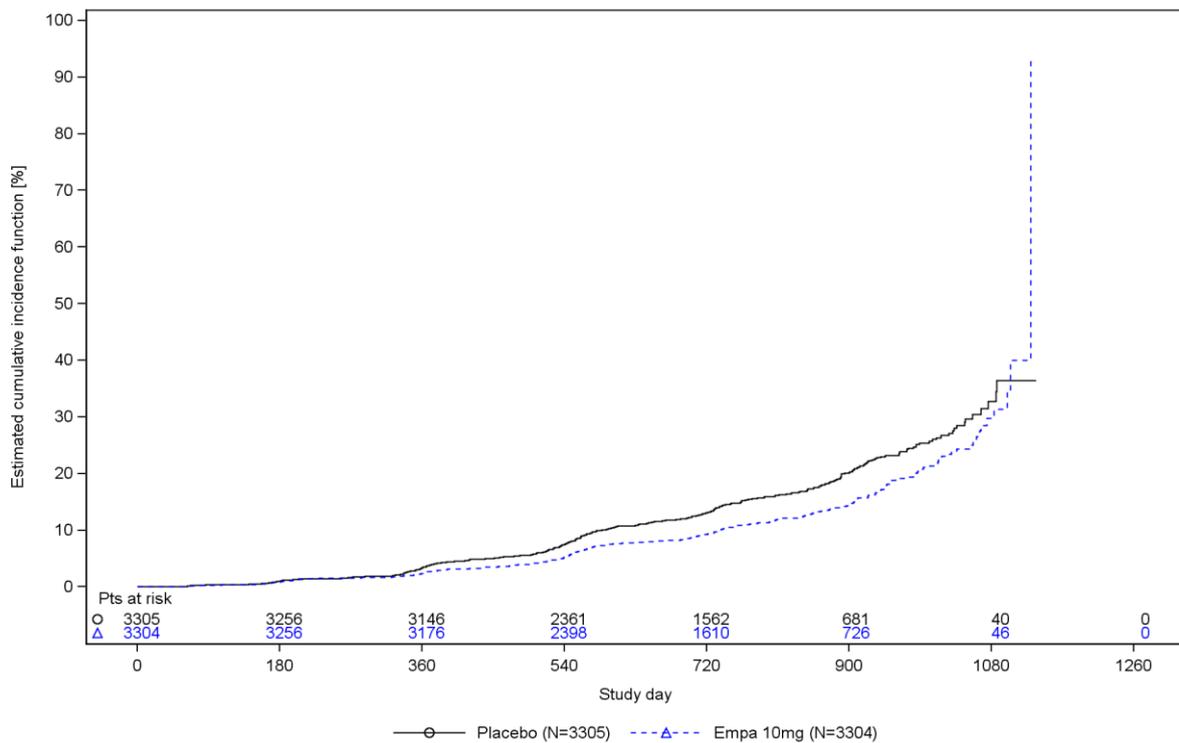


Figure R.1.1.1.2.2: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1), estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS

Analyses are based on 1245.137.

Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline to < 10, adjudicated renal death or a sustained decline of $\geq 40\%$ in eGFR from baseline.

Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

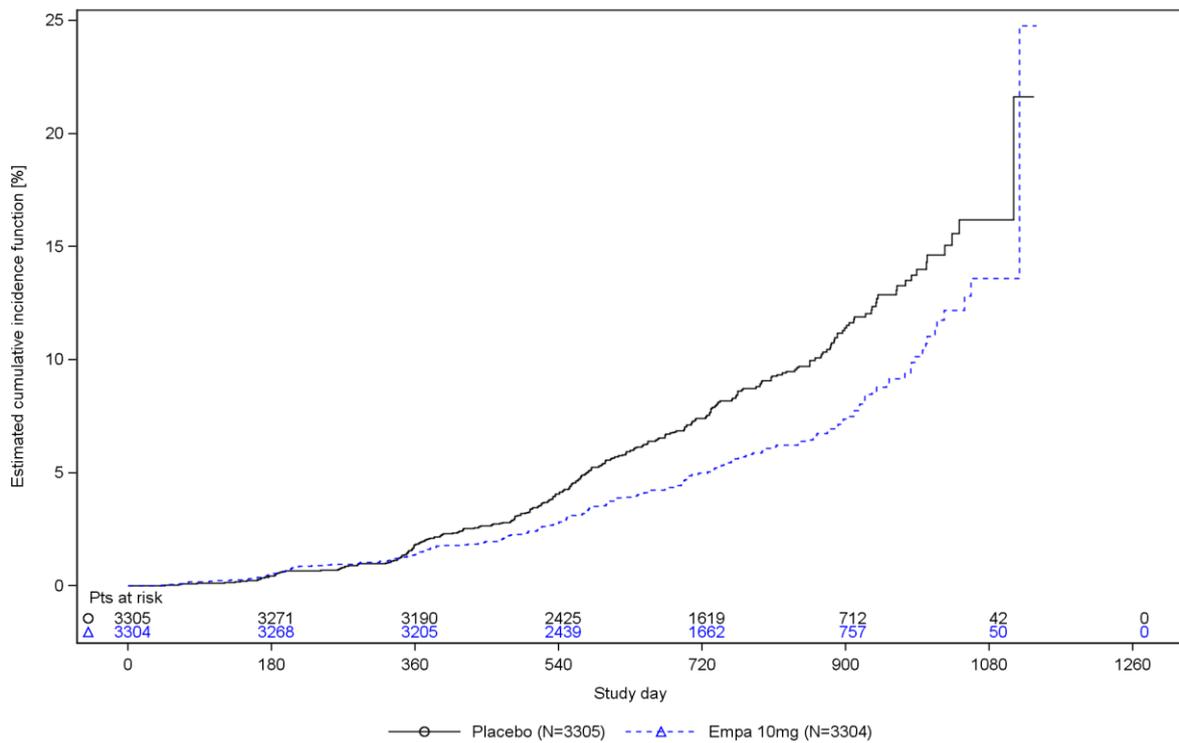


Figure R.1.1.1.2.4: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 3), estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline to < 10, adjudicated renal death or a sustained decline of $\geq 57\%$ in eGFR from baseline.

Abbildung 14: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

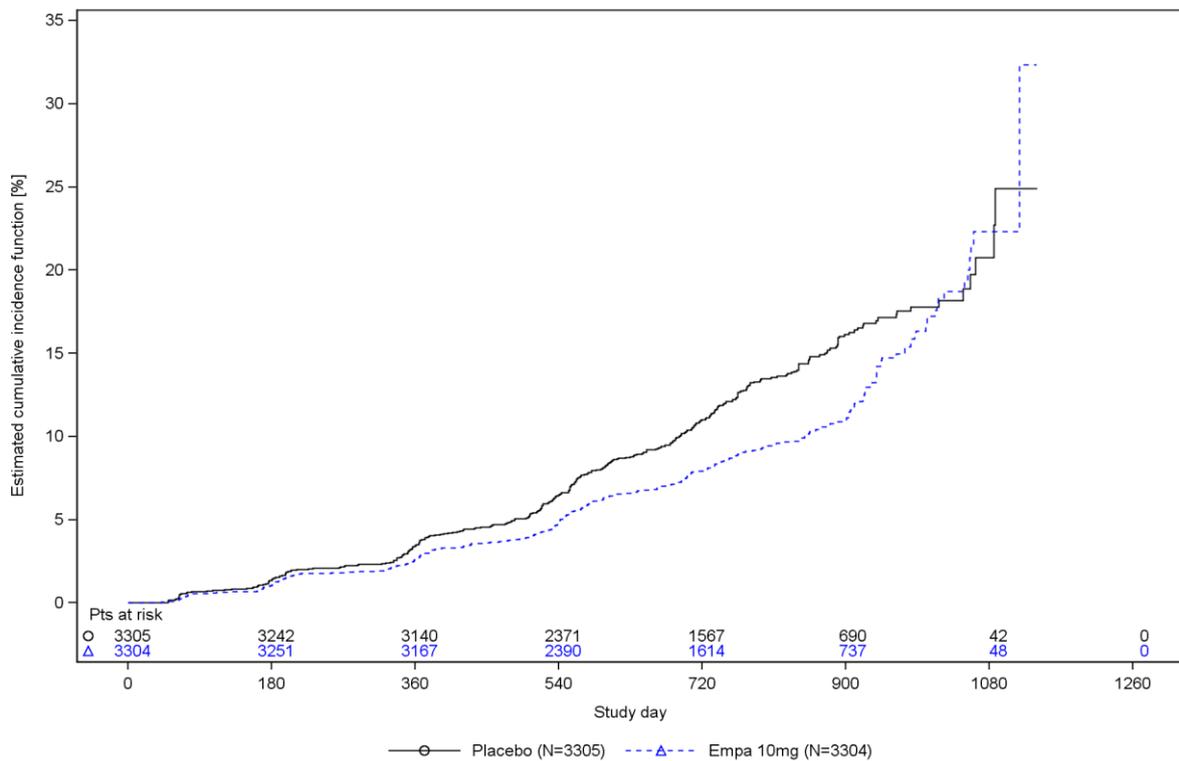


Figure R.1.1.1.2.12: 1 Time to first occurrence of ESKD or sustained decline in eGFR to <15mL/min/1.73m², estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 ESKD = End stage kidney disease is defined as initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.

Abbildung 15: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

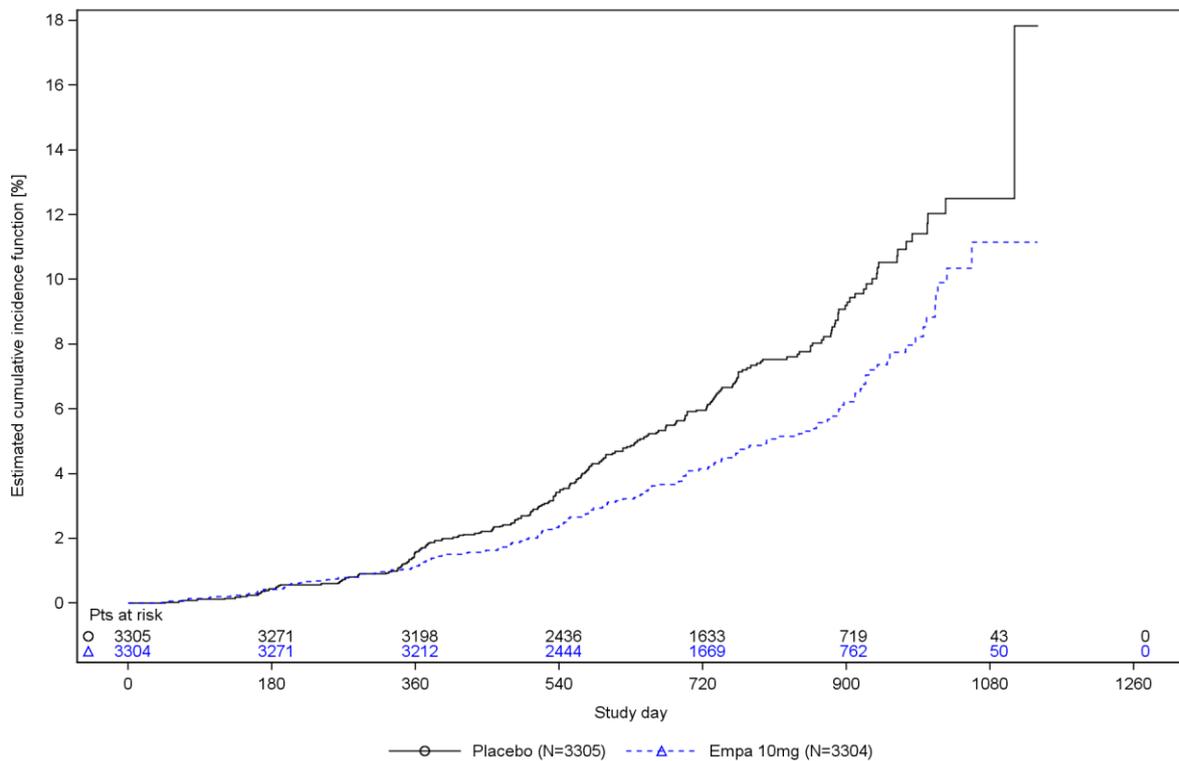


Figure R.1.1.1.2.9: 1 Time to first occurrence of ESKD, sustained decline in eGFR to < 10 mL/min/1.73m² or adjudicated renal death, estimated cumulative incidence function (considering non-renal death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 ESKD = End stage kidney disease is defined as initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.

Abbildung 16: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

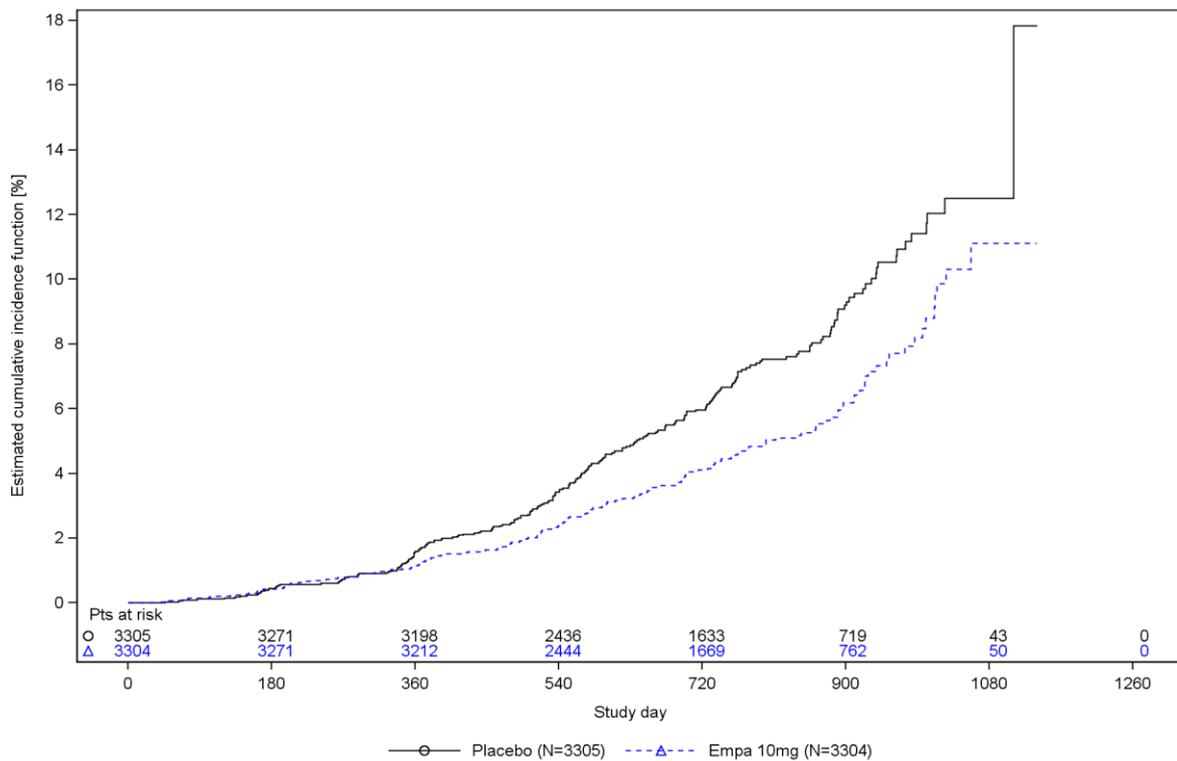


Figure R.1.1.1.2.10: 1 Time to first occurrence of ESKD or a sustained decline in eGFR to < 10 mL/min/1.73m², estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS

Analyses are based on 1245.137.

ESKD = End stage kidney disease is defined as initiation of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.

Abbildung 17: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt anhaltende eGFR <10 ml/min/ 1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.1.2.2 Kardiovaskuläre Morbidität

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p><u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten von HHF (adjudiziert) • Auftreten von HHF (adjudiziert; inklusive wiederholter Ereignisse) <p><u>MACE</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert) oder • Myokardinfarkt^a (adjudiziert) oder • Schlaganfall (adjudiziert) oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Myokardinfarkt</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Myokardinfarkts^a (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich)</p> <p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schlaganfalls (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [98]).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Alter, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite, log(lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite), Diabetesstatus, Geschlecht, Region und Behandlung (Details siehe 4.2.5.2.3).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
a: exkl. Stumme MI (bereits im Studienreport ausgeschlossen). b: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).	CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz);

Studie	Operationalisierung
	MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Myokardinfarkt; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre 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
EMPA-KIDNEY						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Myokardinfarkt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schlaganfall	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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.

MACE

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF;

Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

Myokardinfarkt

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ 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.

Schlaganfall

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ 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 kardiovaskulären Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm. Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ist ein numerischer Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu beobachten (siehe Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Kardiovaskuläre Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
3.305	107 (3,2)	1,67	3.304	88 (2,7)	1,37	0,80 [0,60; 1,06]	0,1263
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)							
3.305	107 (3,2) 154 ^f	2,37	3.304	88 (2,7) 118 ^f	1,82	0,77 [0,58; 1,02] ^g	0,0669
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt ^e , Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod)							
3.305	213 (6,4)	3,36	3.304	200 (6,1)	3,15	0,93 [0,76; 1,12]	0,4349
Myokardinfarkt^e							
3.305	44 (1,3)	0,68	3.304	49 (1,5)	0,76	1,10 [0,73; 1,66]	0,6348
Schlaganfall							
3.305	49 (1,5)	0,76	3.304	48 (1,5)	0,74	0,98 [0,66; 1,46]	0,9307
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>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. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren.</p> <p>c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.</p> <p>d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: tödlich und nicht-tödlich, exkl. Stumme MI</p> <p>f: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Myokardinfarkt; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

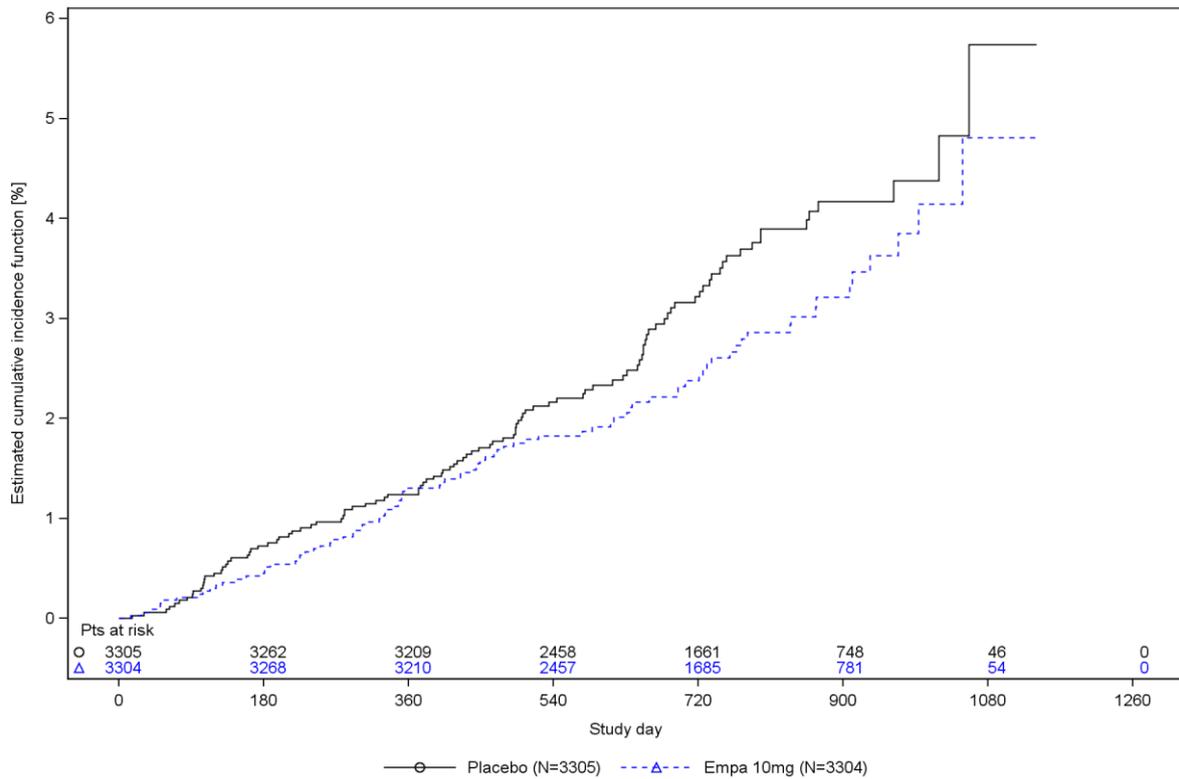


Figure R.1.1.1.3.4: 1 Time to first occurrence of an adjudicated HHF, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 18: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

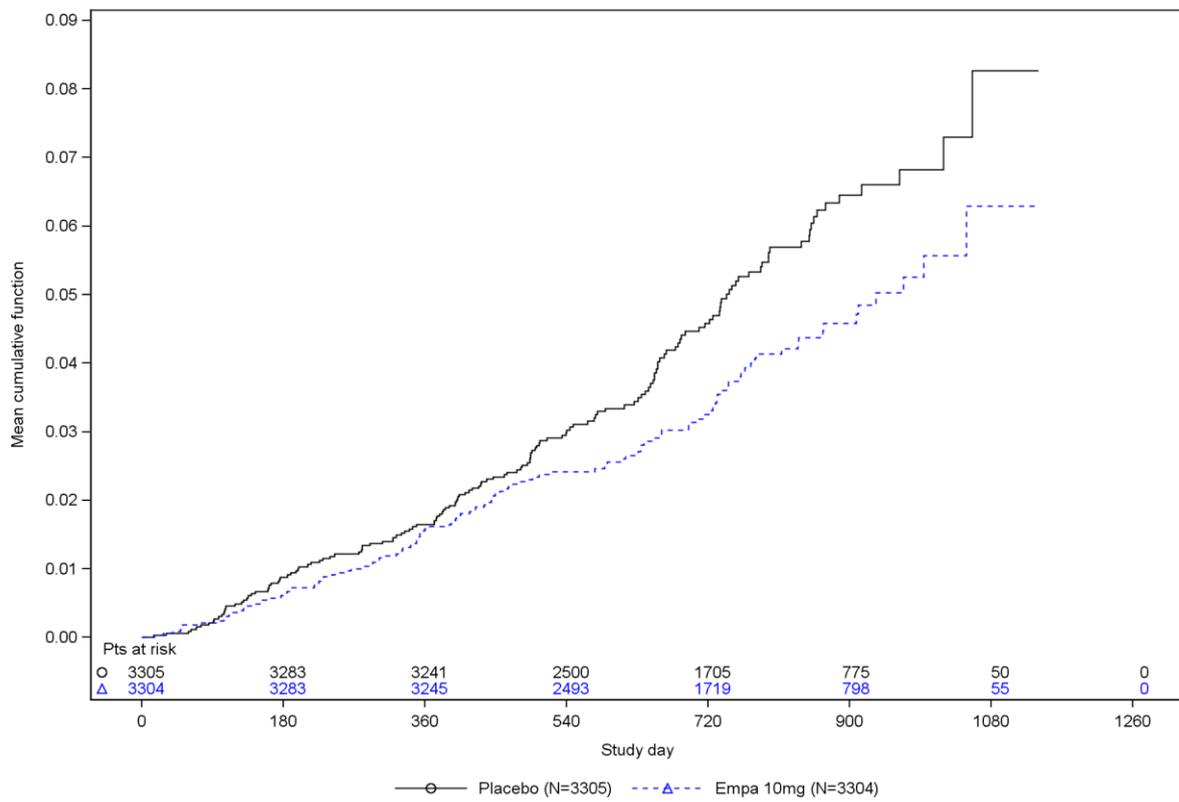


Figure R.1.1.1.3.5: 1 Occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent), mean cumulative function - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 19: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-KIDNEY

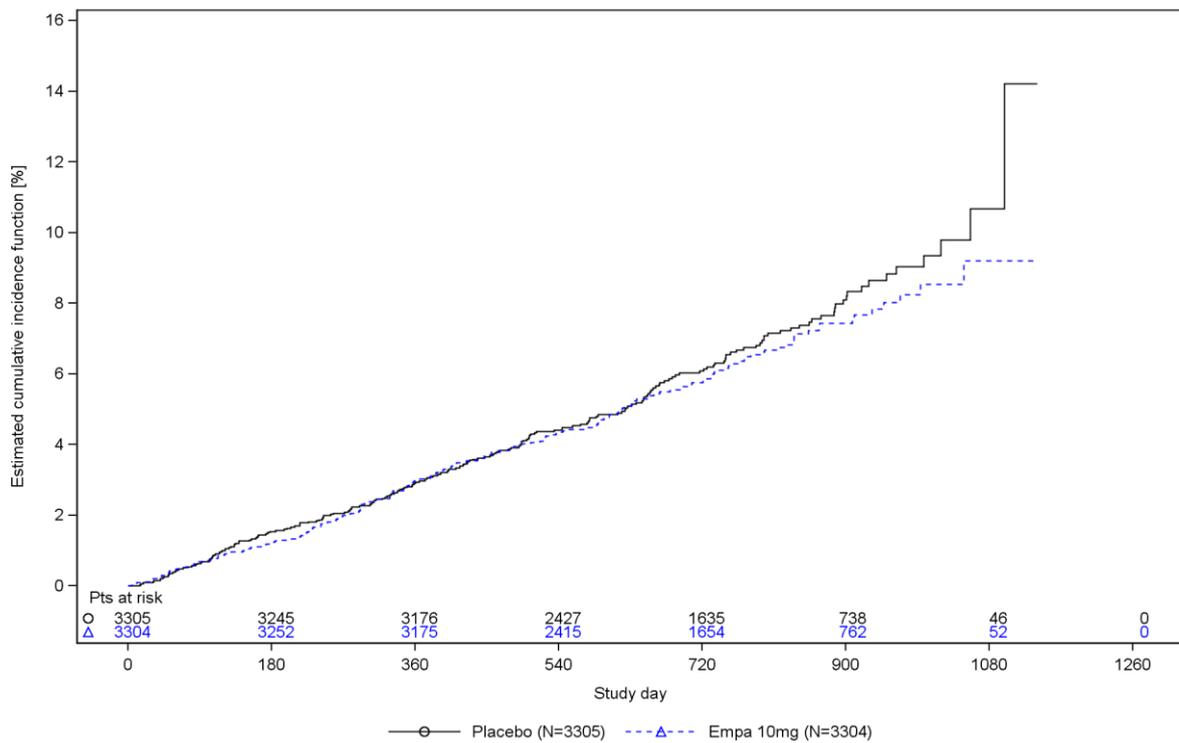


Figure R.1.1.1.3.1: 1 Time to first occurrence of an adjudicated major cardiovascular event, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 Adjudicated major cardiovascular events are defined as adjudicated CV death, adjudicated fatal or non-fatal myocardial infarction (excluding silent MIs), adjudicated stroke or adjudicated hospitalization for heart failure.

Abbildung 20: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

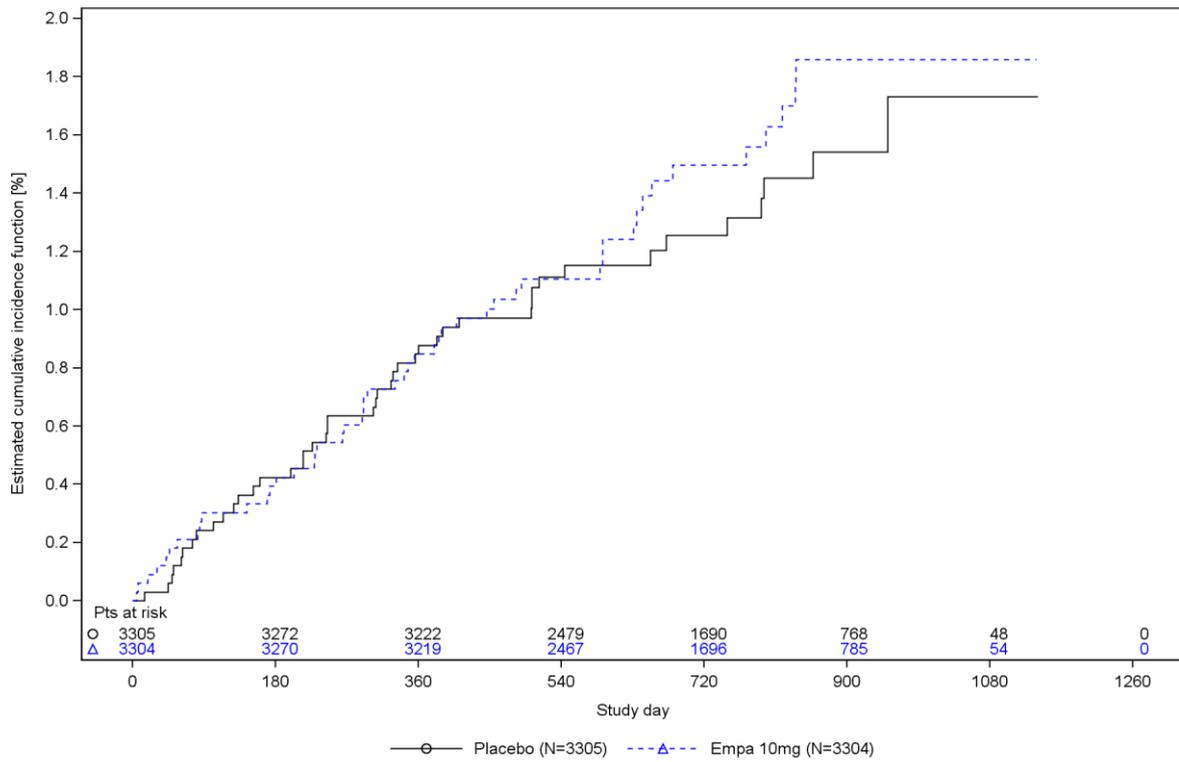


Figure R.1.1.1.3.2: 1 Time to first occurrence of an adjudicated myocardial infarction, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.137.
 Includes fatal and non-fatal MIs. Silent MIs are excluded.

Abbildung 21: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (mit Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

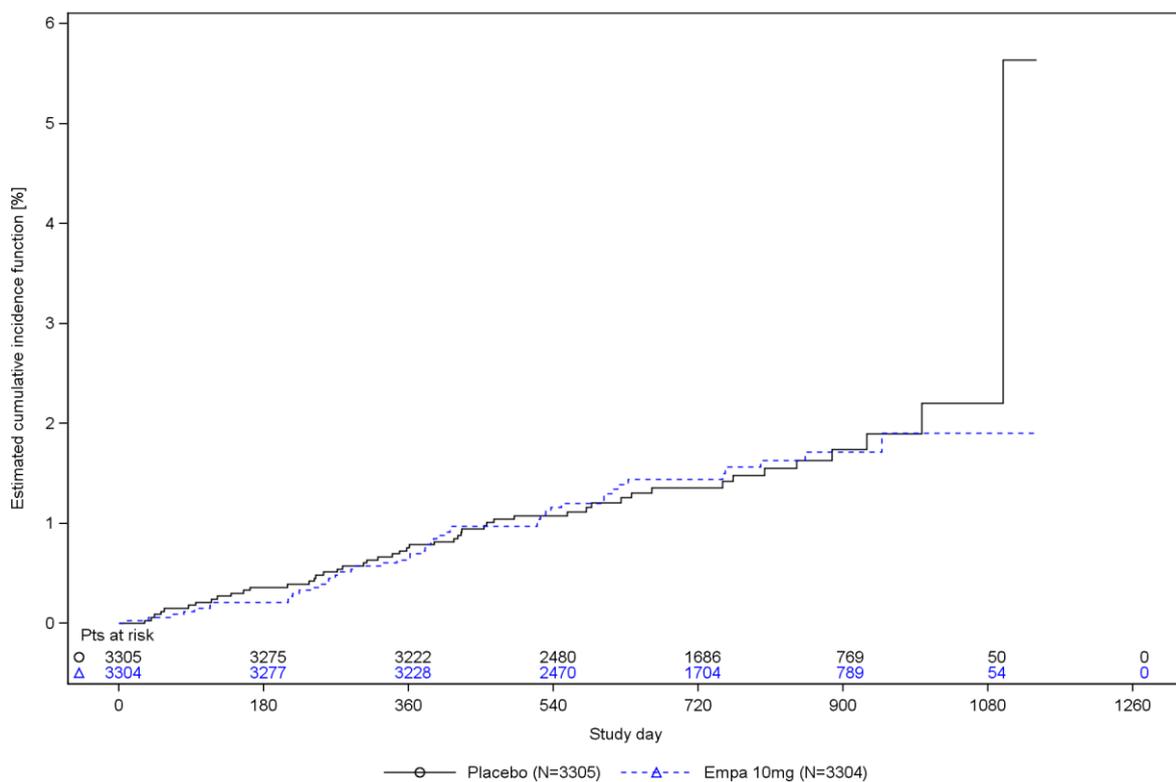


Figure R.1.1.1.3.3: 1 Time to first occurrence of an adjudicated stroke, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 22: Abbildung 20: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Schlaganfall (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.1.2.3 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p><u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse) <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite, log (lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite), Diabetesstatus, Geschlecht, Region und Behandlung (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden 4.2.5.2.3).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)	

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 4-32: 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
EMPA-KIDNEY						
Hospitalisierung jeglicher Ursache	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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.

In den Analysen zu „Gesamthospitalisierungen“ zeigt sich in der EMPA-KIDNEY Studie für beide untersuchten Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Für die Operationalisierung *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* lässt sich eine relative Risikoreduktion um 9% (HR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 0,99]) und für *Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)* um 14% (HR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,95]) beobachten (siehe Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
3.305	1.035 (31,3)	19,13	3.304	960 (29,1)	17,50	0,91 [0,83; 0,99]	0,0328
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							
3.305	1.035 (31,3) 1.895 ^f	29,22	3.304	960 (29,1) 1.611 ^f	24,80	0,86 [0,78; 0,95] ^e	0,0025
<p>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. Falls die letzte geplante Visite eine indirekte Visite war, wurden die Patienten ohne Ereignis zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie bekannterweise noch am Leben waren. c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko. d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). e: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite, log(lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite), Diabetesstatus, Geschlecht, Region und Behandlung. f: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

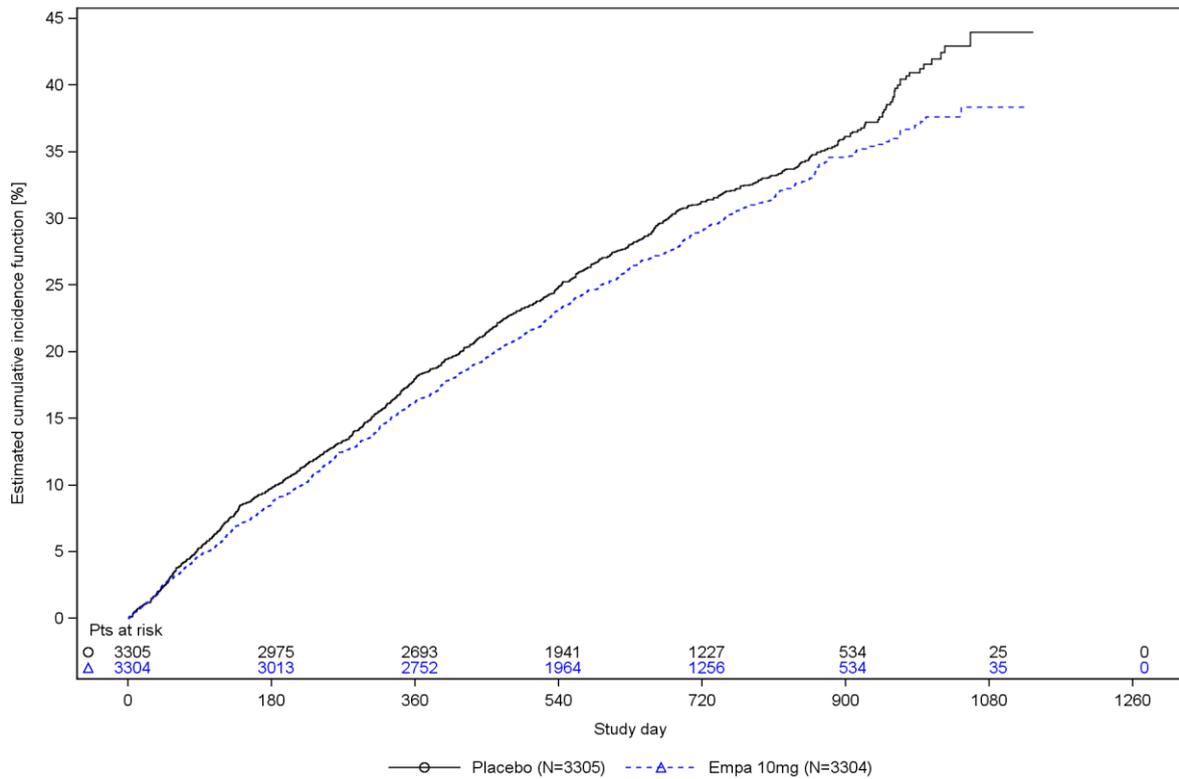


Figure R.1.1.1.3.6: 1 Time to first occurrence of all-cause hospitalization, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 23: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-KIDNEY

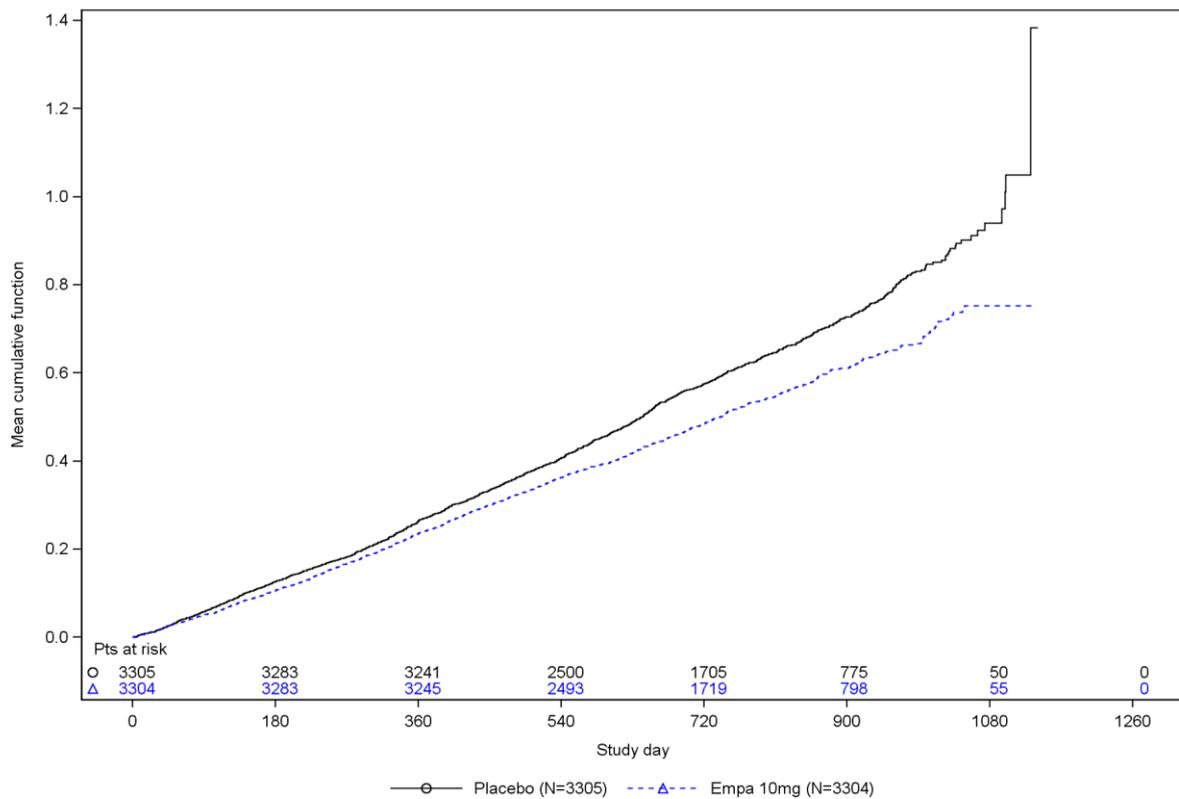


Figure R.1.1.1.3.7: 1 Occurrence of all-cause hospitalization (first and recurrent), mean cumulative function - RS
Analyses are based on 1245.137.

Abbildung 24: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.1.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand – EMPA-KIDNEY

Die Lebensqualität wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht unmittelbar erhoben.

4.3.1.2.2.1.3.1 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 4-34: Operationalisierung von Endpunkten zur EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p><u>EQ-VAS</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der EQ-5D wurde während der Studie zur Randomisierung, nach 18 Monaten und zur Follow-Up-Visite zu Studienende erhoben.</p> <p>Es wurden Responderanalysen als</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Verslechterung um mindestens 15 Punkte“ und • „Verbesserung um mindestens 15 Punkte“ <p>basierend auf dem letzten verfügbaren Wert bis einschließlich der finalen Follow-Up-Periode durchgeführt („last value during follow-up“).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Effektschätzer wurden wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das RR wurde mittels Log-linked-Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite berechnet. KI nach Wald und korrespondierender p-Wert wurden berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Das OR wurde mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Für den Fall, dass 0% oder 100% der Patienten einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten erfolgte die Berechnung unter Verwendung von Firth‘ Penalized Maximum Likelihood Schätzung. <p>Deskriptive Werte im Zeitverlauf werden tabellarisch und als graphische Darstellungen ergänzend dargestellt.</p>
<p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
EMPA-KIDNEY						
EQ-VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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.

Neben den Responderanalysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Ergebnisse der Responderanalysen einzuordnen:

Zum einen werden zur Interpretation der Ergebnisse der Analysen zum Responsekriterium von 15 Punkten Auswertungen vorgelegt, die die Verteilung der Werte für den EQ-VAS zu Studienbeginn zeigen (Tabelle 4-39). Diese ist wichtig, um einzuordnen, wie viele Patienten theoretisch überhaupt eine Verbesserung oder eine Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustands auf Basis des Responsekriteriums erreichen hätten können (methodischer Aspekt). Zugleich vermittelt die Auswertung einen Eindruck davon, wie der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten zu Studienbeginn war und ob vor diesem Hintergrund eher eine Verbesserung oder die Vermeidung einer Verschlechterung zu erwarten war. Bewertet man

diesen Aspekt zusammen mit dem zu erwartenden Verlauf vor dem Hintergrund der Progredienz der Erkrankung, lassen sich die in den Responderanalysen beobachteten Ergebnisse medizinisch sinnvoller einordnen.

Darüber hinaus werden als Hintergrundinformation zu den Responderanalysen Auswertungen zur Anzahl der Patienten je Visite, die in der Analyse berücksichtigt wurden, vorgelegt (Tabelle 4-37), sowie eine Auswertung der Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS-Wert (Tabelle 4-38).

Ergänzend zu den Responderanalysen werden die deskriptive Werte für den EQ-VAS im Zeitverlauf dargestellt (Tabelle 4-40).

Responderanalysen zum EQ-VAS

Der vom Patienten eingeschätzte Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde in Responderanalysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf Verschlechterung um mindestens 15 Punkte oder Verbesserung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS-Scores hatte. Für beide Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Empagliflozin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY						
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 mindestens 15 Punkte						
3.129	618 (19,8)	3.146	599 (19,0)	0,99 [0,87; 1,13]	0,99 [0,90; 1,10]	0,9142
Verbesserung um mindestens 15 Punkte						
3.129	460 (14,7)	3.146	500 (15,9)	0,99 [0,84; 1,16]	1,00 [0,90; 1,12]	0,9579
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und ohne mindestens einem Wert nach Studienbeginn, wurden von der Analyse ausgeschlossen).</p> <p>b: Anzahl Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-linked-Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite. KI nach Wald und korrespondierender p-Wert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>						

Deskriptive Auswertungen zum EQ-VAS

Wie oben beschrieben, wurde der EQ-VAS zu Baseline, nach 18 Monaten sowie zum finalen Follow up erhoben. In die Responderanalysen gehen die Daten aus dem finalen Follow up visit ein, d.h. mit dem längst möglichen Beobachtungszeitraum für jeden Patienten. Aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns ist der Zeitpunkt der finalen Follow up Visite für jeden Patienten unterschiedlich. Tabelle 4-37 zeigt die Anteile der Patienten, die aus den entsprechenden Visiten in die Responderanalysen eingegangen sind. Wie in Tabelle 4-38 deutlich wird, ergibt sich im Median ein Erhebungszeitpunkt von 104,1 Wochen im Placebo-Arm bzw. 104,3 Wochen im Empagliflozin-Arm. Die Verteilung der Werte zu Studienbeginn in Tabelle 4-39 zeigt, dass für weniger als 1% der Patienten aufgrund ihrer niedrigen Ausgangswerte keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich war, während für etwa ein Drittel der Patienten keine Verbesserung um 15 Punkte möglich war. Somit konnte ein gewisser Anteil der Patienten in die Auswertung zur Verbesserung nicht eingehen. Aus diesem Grund – sowie vor dem Hintergrund des progredienten Krankheitsverlaufs der CKD, ist in der vorliegenden Situation primär die Analyse der Verschlechterung relevant.

Tabelle 4-40 beschreibt die Werte im Studienverlauf.

Tabelle 4-37: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden - EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY Anzahl an Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden	Responderanalyse	
	Placebo N ^a = 3.305	Empagliflozin N ^a = 3.304
	n^b (%)	n^b (%)
EQ-VAS		
Anzahl Patienten, N^b (%)	3.129 (100,0)	3.146 (100,0)
12 Monate	203 (6,5)	212 (6,7)
18 Monate	1.111 (35,5)	1.078 (34,3)
24 Monate	543 (17,4)	558 (17,7)
30 Monate	963 (30,8)	981 (31,2)
36 Monate	309 (9,9)	317 (10,1)
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.		
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; N/n: Anzahl Patienten		

Tabelle 4-38: Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS Wert – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo N ^a = 3.305	Empagliflozin N ^a = 3.304
Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS-Wert (Wochen)		
N ^b	3.129	3.146
MW (SD)	103,0 (28,3)	103,4 (28,4)
SE	0,5	0,5
Median	104,1	104,3
Min - Max	52-163	51-163
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.		
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)		

Tabelle 4-39: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY Anzahl an Patienten mit entsprechendem Wert zu Studienbeginn	EQ-VAS	
	Placebo N ^a = 3.305	Empagliflozin N ^a = 3.304
	n ^b (%)	n ^b (%)
<15 Punkte	15 (0,5)	11 (0,3)
15-85 Punkte	2.198 (66,5)	2.259 (68,4)
>85 Punkte	1.091 (33,0)	1.033 (31,3)
Fehlende Werte	1 (<0,1)	1 (<0,1)
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; N/n: Anzahl Patienten		

Tabelle 4-40: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY – Deskriptive Werte EQ-VAS										
Zeitpunkt	Placebo N (%) = 3.305 (100,0)					Empagliflozin N (%) = 3.304 (100,0)				
	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max
EQ-VAS										
Studien- beginn	3.304 (100,0)	78,0 (16,1)	0,3	80,0	0 – 100	3.303 (100,0)	76,9 (16,6)	0,3	80,0	0 – 100

EMPA-KIDNEY – Deskriptive Werte EQ-VAS										
Zeitpunkt	Placebo N (%) = 3.305 (100,0)					Empagliflozin N (%) = 3.304 (100,0)				
	N (%)^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max	N (%)^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max
18 Monate	2.867 (86,7)	76,8 (17,4)	0,3	80,0	0 – 100	2.875 (87,0)	77,0 (16,7)	0,3	80,0	0 – 100
24 Monate	550 (16,6)	77,0 (16,8)	0,7	80,0	10 - 100	563 (17,0)	76,2 (17,6)	0,7	80,0	3 - 100
30 Monate	963 (29,1)	74,5 (19,1)	0,6	80,0	0 - 100	981 (29,7)	75,3 (17,5)	0,6	80,0	5 – 100
36 Monate	309 (9,3)	74,5 (17,5)	1,0	80,0	7 - 100	317 (9,6)	75,3 (17,0)	1,0	80,0	10 - 100

Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation.
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie.

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

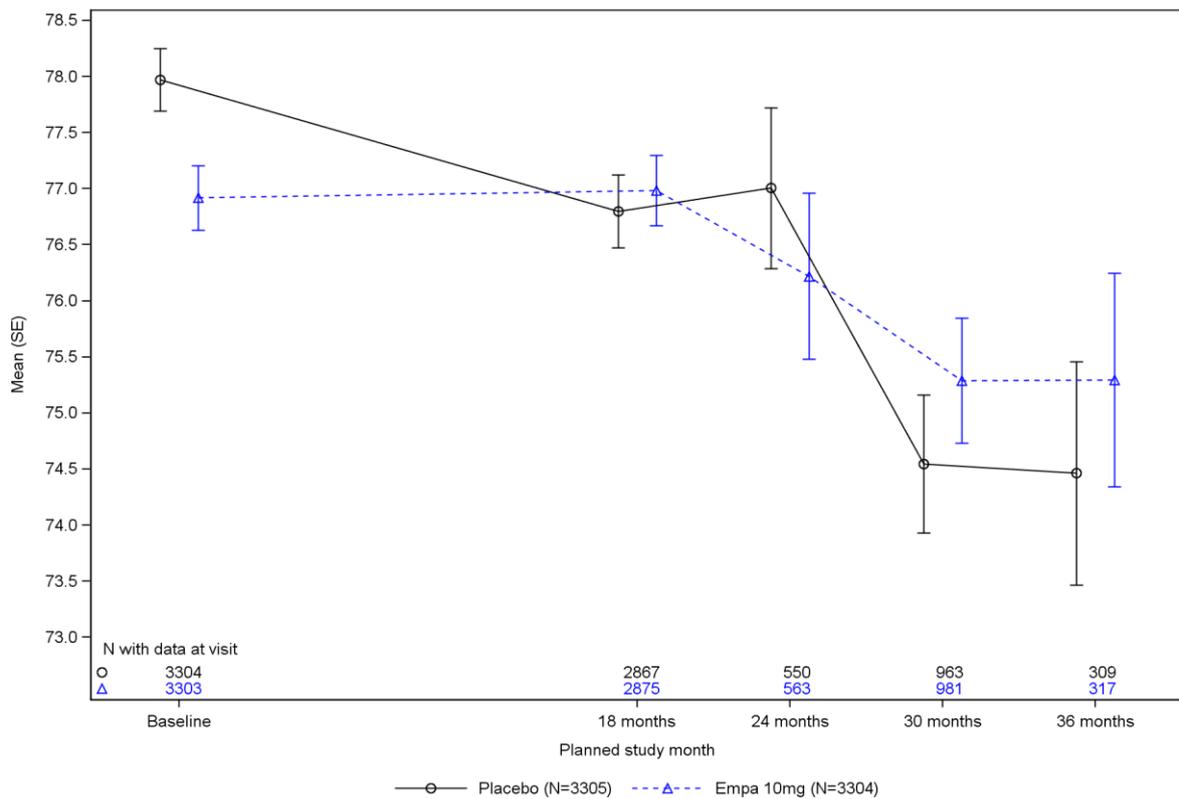


Figure 15.2.4.11: 1 Mean (SE) of EQ-VAS over time - RS (OC-AD)
Data collected at baseline, 18 month and final follow-up visits.

Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt EQ-VAS – EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.1.4 Nebenwirkungen – EMPA-KIDNEY

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 Endpunkten zu Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
EMPA-KIDNEY	<p>Nachdem das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert (die Intensität von UE wurde in der EMPA-KIDNEY Studie nicht erhoben). Entsprechend wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.</p> <p>Die Erfassung nicht schwerwiegender UE erfolgte demnach für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führten • Knochenbrüche • Schwere Hypoglykämien • Gicht • Symptomatische Dehydratation (definiert darüber, ob bei einem Studienteilnehmer Symptome auftraten, die er einer Dehydratation zuschreibt, wie Schwächegefühl oder Ohnmacht) • AESI (Ketoazidose, Ereignisse, die zur Amputation an den unteren Extremitäten führen und Leberschaden) • Ereignisse, die zur Amputation führen. <p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</u></p> <p><u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u></p> <p>UE waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, inklusive 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 (inklusive abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, mit oder ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p><u>Gesamtrate SUE</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (d.h. nicht lebensbedrohlich waren oder zu einer Hospitalisierung führten, jedoch den Patienten gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung eines der oben genannten Ereignisse nötig machten). <p><u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u></p> <p>Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>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%</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).</p> <p><u>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u></p> <p>Die oben genannten Gesamtraten bezüglich UE und SUE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden Ereignisse der Systemorganklassen (SOC) „Herzerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen.</p> <p><u>Präspezifizierte UE-Konzepte</u></p> <p><u>AESI / Spezifische UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die zur Amputation an den unteren Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt) • Leberschaden (SMQ) • Ereignisse, die auf eine Ketoazidose hinweisen (narrow BICMQ) • Hypoglykämien (narrow SMQ) • Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ) • Genitalinfektionen (narrow Sub BICMQ) • Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ) • Knochenbrüche (narrow BICMQ) • Maligne Tumore des Harntraktes (broad Sub BICMQs) • Volumenmangel (narrow Sub BICMQ) • Hypotonien (BICMQ) • Symptomatische Dehydratation (PT Dehydratation, PT Hypovolämie) • Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) • Gicht (PT Gicht, PT Gichtarthritis, PT Gichttophus) • Hyperkaliämie (PT Kalium im Blut erhöht, PT Hyperkaliämie) • Schwere Hypoglykämien (gemäß Prüfarzt) <p>Details bezüglich Präspezifikation im Protokoll und Statistischen Analyseplan sind diesen zu entnehmen [142, 165].</p> <p>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 Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inklusive statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die den jeweiligen Ereignissen zugrundeliegenden MedDRA PT sind ebenfalls im separaten Anhang 4-G beschrieben.</p> <p><u>UE nach SOC bzw. PT</u></p> <p>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.</p> <p>Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Berichtet werden alle UE, die ab der ersten Dosis bis zur letzten Follow-Up-Visite aufgetreten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>sind.</p> <p>Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des MedDRA v20.1.</p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels der Effektmaße RR und OR sowie über die RD und zugehörige Konfidenzintervalle (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); BICMQ: BI-customised MedDRA query; 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)</p>	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPA-KIDNEY						
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Nachdem das

Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte (siehe Tabelle 4-41) erfasst; SUE wurden umfassend erhoben. 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.

4.3.1.2.2.1.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der EMPA-KIDNEY Studie war der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Empagliflozin-Arm signifikant geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-43). Der signifikante Vorteil hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich auch ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse.

Die Auswertungen zu Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo (Tabelle 4-43). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die in der Studie EMPA-KIDNEY eingeschränkte Erfassung von nicht als schwerwiegend eingestuften UE zu berücksichtigen.

Ebenso war für die *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, kein signifikanter Behandlungsunterschied zu verzeichnen. Die dem Abbruch zugrundeliegenden SOC und PT sind deskriptiv in Tabelle 4-44 dargestellt. Es werden Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPA-KIDNEY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
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 Schweregrades							
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades							
3.305	1.580 (47,8)	3.304	1.513 (45,8)	0,96 [0,91; 1,01]	0,92 [0,84; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1010
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
3.305	1.488 (45,0)	3.304	1.424 (43,1)	0,96 [0,91; 1,01]	0,92 [0,84; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1153
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate SUE							
3.305	1.245 (37,7)	3.304	1.164 (35,2)	0,94 [0,88; <1,00]	0,90 [0,81; 0,99]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,0393
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
3.305	1.131 (34,2)	3.304	1.044 (31,6)	0,92 [0,86; 0,99]	0,89 [0,80; 0,98]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0233
UE, die zum Therapieabbruch führten							
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten							
3.305	247 (7,5)	3.304	235 (7,1)	0,95 [0,80; 1,13]	0,95 [0,79; 1,14]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5726
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; N/n: Anzahl Patienten; 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 4-44: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo	Empagliflozin
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term^a		
Anzahl Patienten, N	3.305	3.304
UE, die zum Therapieabbruch führten	247 (7,5)	235 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (1,6)	61 (1,8)
Herzerkrankungen	33 (1,0)	24 (0,7)
a: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

4.3.1.2.2.1.4.2 Präspezifizierte UE-Konzepte

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit *statistisch signifikantem Unterschied* zwischen den Behandlungsarmen) für unerwünschte Ereignisse *jeglichen Schweregrades* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
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/Spezifische UE							
In der Studie EMPA-KIDNEY traten keine signifikanten Ergebnisse zu AESI/spezifischen UE auf. Die Ergebnisse 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: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse), KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)							

4.3.1.2.2.1.4.3 UE nach SOC und PT

Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit *statistisch signifikantem Unterschied* zwischen den Behandlungsarmen) für unerwünschte Ereignisse *jedlichen Schweregrades* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die eingeschränkte Erfassung von nicht als schwerwiegend eingestuften UE zu berücksichtigen.

Für die SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE und SUE) sowie für die SOC Gefäßerkrankungen (UE und SUE) zeigen sich statistisch signifikant Vorteile zugunsten von Empagliflozin.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPA-KIDNEY

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
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
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe							
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)							
3.305	307 (9,3)	3.304	257 (7,8)	0,84 [0,71; 0,98]	0,82 [0,69; 0,98]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0280
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)							
3.305	304 (9,2)	3.304	255 (7,7)	0,84 [0,72; 0,98]	0,83 [0,69; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0306
SOC Gefäßerkrankungen							
SOC Gefäßerkrankungen (UE)							
3.305	97 (2,9)	3.304	58 (1,8)	0,60 [0,43; 0,83]	0,59 [0,43; 0,82]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0015
SOC Gefäßerkrankungen (SUE)							
3.305	68 (2,1)	3.304	47 (1,4)	0,69 [0,48; <1,00]	0,69 [0,47; 1,00]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0484

Endpunkt – Studie EMPA-KIDNEY							
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
<p>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.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>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.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl Patienten; 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)</p>							

4.3.1.2.2.2 Subgruppenanalysen – RCT – EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.2.2.1.³⁷

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 EMPA-KIDNEY ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-47 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt.

Für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) werden die Ergebnisse in den jeweiligen Abschnitten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.2ff) 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 4.3.1.2.2.2.3 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. Progression der Nierenerkrankung) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern zusammenfassend für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal diskutiert (Abschnitt 4.3.1.2.2.2.3). Ähnliches gilt für Auswertungen zu unterschiedlichen Operationalisierungen eines Endpunkts, für die die Interpretation entsprechend auf Endpunkt-Ebene vorgenommen wird.

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

4.3.1.2.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie EMPA-KIDNEY

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-KIDNEY

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität															
Gesamtmortalität															
○	○	○	○	○	○	●	○	○	○	●	●	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod															
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Renaler Tod															
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität															
Renale Morbidität															
Primärer Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY: Progression der Nierenerkrankung^a oder kardiovaskulärer Tod															
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)															
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Akute Nierenschädigung															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitere kombinierte Endpunkte zur renalen Morbidität															
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR															
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kardiovaskuläre Morbidität															
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myokardinfarkt															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schlaganfall															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamthospitalisierungen															
Hospitalisierung jeglicher Ursache															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lebensqualität und Gesundheitszustand															
Gesundheitszustand (EQ-VAS)															
EQ-VAS															
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nebenwirkungen															
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse															
UE jeglichen Schweregrades															
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades															
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse															
Gesamtrate SUE															
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE, die zum Therapieabbruch führten															
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten															
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Präspezifizierte UE-Konzepte															
AESI/Spezifische UE															
In der Studie EMPA-KIDNEY traten keine signifikanten Ergebnisse zu AESI/spezifischen UE auf.															
UE nach SOC und PT															
UE jeglichen Schweregrades, SUE															
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)															
●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	●	○	●	○	●
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)															
●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	●	○	●	○	●
SOC Gefäßerkrankungen (UE)															
●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	●	○	●	○	●
SOC Gefäßerkrankungen (SUE)															
●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	●	○	●	○	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute;</p>															

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)															

4.3.1.2.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-KIDNEY

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 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.

In Tabelle 4-48 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Studie EMPA-KIDNEY dargestellt. Interaktions-p-Werte $<0,05$ werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Hinweis zur Darstellung der Interaktions-p-Werte für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen:

Es werden ausschließlich die Endpunkte zu präspezifizierten UE-Konzepten, sowie zu UE nach SOC und PT dargestellt, für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2.1.4.2 sowie 4.3.1.2.2.1.4.3). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu präspezifizierten UE-Konzepten.

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

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-KIDNEY

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität															
Gesamtmortalität															
0,4337	0,7382	0,8807	0,0407	0,0386	0,9911	0,2396	0,9240	0,0750	0,2944	0,7652	0,5721	0,5807	0,1668	0,1062	0,3769
Kardiovaskulärer Tod															
0,7112	0,5777	0,6377	0,0357	0,0259	0,0022	0,0774	0,5027	0,2378	0,1376	0,6189	0,6894	0,0822	0,4994	0,5005	0,4703
Renaler Tod															
n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität															
Renale Morbidität															
Primärer Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY: Progression der Nierenerkrankung^a oder kardiovaskulärer Tod															
0,5392	0,3620	0,0616	0,1269	0,7009	0,4816	0,0598	0,9928	0,0971	0,5578	0,6569	0,0812	0,0739	0,5159	0,8545	0,9333
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)															
0,6037	0,4130	0,2861	0,2397	0,0679	0,8208	0,0885	0,3206	0,5495	0,7163	0,4013	0,2140	0,5840	0,7551	0,9431	0,2211
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)															
0,4745	0,1581	0,3050	0,3716	0,4218	0,9291	0,0818	0,3002	0,8214	0,6781	0,9832	0,3378	0,8403	0,5429	0,6935	0,9874

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Akute Nierenschädigung															
0,8782	0,1636	0,7962	0,0824	0,5650	0,1273	0,2286	0,6003	0,0335	0,2789	0,2179	0,3962	0,4785	0,4187	0,5355	0,4250
Weitere kombinierte Endpunkte zur renalen Morbidität															
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR															
0,4829	0,4469	0,0635	0,3845	0,3100	0,8534	0,0713	0,9006	0,4311	0,6172	0,5269	0,1426	0,2404	0,3664	0,6780	0,8871
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR															
0,4348	0,4237	0,5743	0,8086	0,1154	0,9524	0,1264	0,1733	0,5391	0,8006	0,9005	0,2818	0,9683	0,9187	0,9962	0,5309
Anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod															
0,5856	0,5193	0,5701	0,5333	0,3282	0,9951	0,1646	0,1649	0,8268	0,8511	0,8020	0,4160	0,3587	0,5332	0,8035	0,2898
Anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation															
0,5374	0,4582	0,5811	0,5087	0,3477	0,9710	0,1460	0,1741	0,8165	0,8295	0,7254	0,4031	0,3528	0,4659	0,7655	0,3154
Kardiovaskuläre Morbidität															
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz															
0,2809	0,9869	0,5861	0,8214	0,3194	0,8532	0,7321	0,5681	0,6994	0,6772	0,6655	0,7199	0,6760	0,7715	0,9894	0,7903
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)															
0,0143	0,2890	n.b.	0,9208	0,1784	0,5423	0,8877	0,3162	0,9507	n.b.	0,5560	0,6727	0,9984	0,2292	0,3796	0,3465

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)															
0,6758	0,9848	0,4820	0,7385	0,3425	0,0986	0,2417	0,3940	0,9446	0,7261	0,6372	0,5900	0,4220	0,6066	0,2328	0,0832
Myokardinfarkt															
0,5173	0,6070	0,2495	0,1082	0,2556	0,8244	0,1792	0,9822	0,9961	0,0445	0,0723	0,5464	0,1496	0,1151	0,3157	0,2996
Schlaganfall															
0,2558	0,0489	0,9327	0,0076	0,4457	0,2072	0,4638	0,1821	0,3072	0,2144	0,7169	0,7448	0,7629	0,5394	0,2093	0,3215
Gesamthospitalisierungen															
Hospitalisierung jeglicher Ursache															
0,0363	0,0873	0,1261	0,4439	0,2990	0,5088	0,8070	0,3397	0,9925	0,5687	0,2374	0,3492	0,7503	0,2060	0,5163	0,4437
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)															
0,0654	0,0957	0,3148	0,4027	0,1872	0,0457	0,9500	0,1239	0,6875	0,2278	0,6081	0,6555	0,6411	0,2633	0,3269	0,1928
Lebensqualität und Gesundheitszustand															
Gesundheitszustand (EQ-VAS)															
EQ-VAS															
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)															
0,6223	0,3707	0,2100	0,2834	0,6454	0,1099	0,1875	0,1600	0,7715	0,3674	0,6899	0,7510	0,5301	0,3101	0,6015	0,3354

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)															
0,0985	0,5100	0,1696	0,6083	0,6462	0,0232	0,1404	0,2818	0,6125	0,3832	0,1781	0,6144	0,5838	0,0464	0,4700	0,8635
Nebenwirkungen															
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse															
UE jeglichen Schweregrades															
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades															
0,6103	0,0947	0,1607	0,3139	0,9961	0,5390	0,8223	0,5604	0,8717	0,4507	0,4187	0,7463	0,9296	0,6882	0,9021	0,2360
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
0,9988	0,0416	0,2301	0,2745	0,9185	0,8313	0,9661	0,4700	0,7506	0,4814	0,5511	0,8225	0,9952	0,6473	0,6583	0,3968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse															
Gesamtrate SUE															
0,1989	0,4530	0,6057	0,8232	0,8563	0,6998	0,4018	0,1121	0,3836	0,1277	0,4355	0,8377	0,7817	0,3089	0,3256	0,2056
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
0,4425	0,2733	0,8154	0,6847	0,9925	0,8375	0,3795	0,0539	0,2774	0,1609	0,4863	0,8045	0,5192	0,2257	0,5932	0,3204
UE, die zum Therapieabbruch führten															
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten															
0,2362	0,4277	0,3988	0,1832	0,5387	0,4950	0,0754	0,9124	0,1841	0,0170	0,9671	0,0844	0,2295	0,4930	0,8393	0,3678

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²)	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese	Herzinsuffizienz in der Anamnese	Nierenerkrankung in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Präspezifizierte UE-Konzepte															
AESI/Specifische UE															
In der Studie EMPA-KIDNEY traten keine signifikanten Ergebnisse zu AESI/spezifischen UE auf.															
UE nach SOC und PT															
UE jeglichen Schweregrades, SUE															
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)															
0,6794	0,1302	0,6363	0,5307	0,6075	0,4862	0,5964	0,5457	0,6159	0,2585	0,8407	0,9495	0,7433	0,9755	0,9687	0,8011
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)															
0,7275	0,1478	0,6865	0,5057	0,6295	0,4558	0,6920	0,6302	0,6068	0,3327	0,8975	0,9569	0,7324	0,9933	0,9361	0,9042
SOC Gefäßerkrankungen (UE)															
0,4613	0,5982	0,3282	0,1310	0,5431	0,9276	0,3874	0,7934	0,4577	0,6269	0,5277	0,4785	0,3459	0,6702	0,4914	0,7480
SOC Gefäßerkrankungen (SUE)															
0,6955	0,5830	0,3678	0,0309	0,5458	0,8118	0,1718	0,7585	0,4335	0,4542	0,4310	0,2009	0,1525	0,7563	0,3371	0,8090
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel. a: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² ; anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%															
AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)															

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.

4.3.1.2.2.2.1 Mortalität – EMPA-KIDNEY

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Mortalität ergaben für den Endpunkt „Renaler Tod“ keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale. Für die Endpunkte „Gesamt mortalität“ und Kardiovaskuläre Mortalität“ werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-49 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%)	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%)	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Mortalität							
Gesamt mortalität							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0407	
<130	1.208	54 (4,5)	2,28	1.190	60 (5,0)	2,58	1,19 [0,82; 1,71]; 0,3625

EMPA-KIDNEY	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%)	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%)	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
≥130	2.097	113 (5,4)	2,74	2.114	88 (4,2)	2,11	0,73 [0,55; 0,97]; 0,0287
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0386
<75	1.286	88 (6,8)	3,47	1.294	100 (7,7)	3,87	1,10 [0,82; 1,46]; 0,5237
≥75 bis <85	1.033	49 (4,7)	2,39	1.019	28 (2,7)	1,39	0,58 [0,37; 0,93]; 0,0226
≥85	986	30 (3,0)	1,58	991	20 (2,0)	1,05	0,64 [0,36; 1,13]; 0,1226
Kardiovaskulärer Tod							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0357
<130	1.208	21 (1,7)	0,89	1.190	27 (2,3)	1,16	1,37 [0,78; 2,43]; 0,2759
≥130	2.097	48 (2,3)	1,17	2.114	32 (1,5)	0,77	0,63 [0,40; 0,99]; 0,0439
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0259
<75	1.286	35 (2,7)	1,38	1.294	44 (3,4)	1,70	1,23 [0,79; 1,92]; 0,3644
≥75 bis <85	1.033	19 (1,8)	0,93	1.019	9 (0,9)	0,45	0,49 [0,22; 1,07]; 0,0746
≥85	986	15 (1,5)	0,79	991	6 (0,6)	0,32	0,38 [0,15; 0,98]; 0,0453
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0022
<30	1.961	20 (1,0)	0,53	1.955	32 (1,6)	0,85	1,62 [0,93; 2,84]; 0,0903
≥30	1.337	49 (3,7)	1,81	1.340	26 (1,9)	0,96	0,51 [0,32; 0,83]; 0,0061
<p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.c: c: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, , lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite, Region, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

4.3.1.2.2.2.2 Morbidität – EMPA-KIDNEY

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Morbidität ergaben für die Endpunkte „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“, alle Endpunktdefinitionen zu „Progression der Nierenerkrankung“, zu „Nierenversagen“, sowie für alle weiteren kombinierten renalen Endpunkte sowie deren Komponenten keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale. Ebenso waren für die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „MACE“ keine signifikanten Interaktionen zu beobachten.

Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-50 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Renale Morbidität							
Akute Nierenschädigung							
Herzinsuffizienz in der Anamnese							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0335
Ja	334	22 (6,6)	3,39	324	29 (9,0)	4,77	1,34 [0,77; 2,33]; 0,3070
Nein	2.970	113 (3,8)	1,97	2.979	78 (2,6)	1,35	0,68 [0,51; 0,90]; 0,0082
Kardiovaskuläre Morbidität							
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Alter							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0143
<65	1.501	18 (1,2) 22 ^f	0,76	1.501	21 (1,4) 32 ^f	1,10	1,46 [0,81; 2,62] ^f ; 0,2056
≥65	1.804	89 (4,9) 132 ^f	3,70	1.803	67 (3,7) 86 ^f	2,40	0,63 [0,46; 0,87] ^f ; 0,0057
Myokardinfarkt							
Nierenerkrankung in der Anamnese							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0445
Diabetisch	1.025	25 (2,4)	1,23	1.032	18 (1,7)	0,88	0,69 [0,38; 1,27]; 0,2341
Glomerulär	816	2 (0,2)	0,13	853	10 (1,2)	0,62	4,68 [1,02; 21,40]; 0,0464
Hypertensiv / renovaskulär	739	8 (1,1)	0,57	706	15 (2,1)	1,08	1,96 [0,83; 4,62]; 0,1258
Andere / unbekannt	725	9 (1,2)	0,62	713	6 (0,8)	0,43	0,71 [0,25; 2,01]; 0,5234
Schlaganfall							
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0489
Männlich	2.210	34 (1,5)	0,79	2.207	41 (1,9)	0,95	1,23 [0,78; 1,94]; 0,3772
Weiblich	1.095	15 (1,4)	0,70	1.097	7 (0,6)	0,33	0,45 [0,18; 1,09]; 0,0780

EMPA-KIDNEY	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)							p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0076
<130	1.208	22 (1,8)	0,94	1.190	9 (0,8)	0,39	0,41 [0,19; 0,90]; 0,0256
≥130	2.097	27 (1,3)	0,66	2.114	39 (1,8)	0,94	1,44 [0,88; 2,36]; 0,1421
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
Alter							p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0363
<65	1.501	332 (22,1)	12,98	1.501	345 (23,0)	13,57	1,04 [0,89; 1,21]; 0,6316
≥65	1.804	703 (39,0)	24,65	1.803	615 (34,1)	20,91	0,85 [0,76; 0,95]; 0,0035
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)							p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0457
<30	1.961	569 (29,0) 1.096 ^e	29,09	1.955	511 (26,1) 823 ^e	21,75	0,79 [0,69; 0,89] ^f ; 0,0002
≥30	1.337	464 (34,7) 793 ^e	29,34	1.340	447 (33,4) 786 ^e	29,17	0,96 [0,83; 1,11] ^f ; 0,5751
<p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis. c: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite, Region, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. e: Anzahl wiederholter Ereignisse (nur bei Endpunkten mit wiederholten Ereignissen). f: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod bzw. Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite, log (lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite), Diabetesstatus, Geschlecht, Region, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

4.3.1.2.2.2.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand – EMPA-KIDNEY

Für den Endpunkt „Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)							
EQ-VAS							
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)							
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)				p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0232			
<30	1.884	244 (13,0)	1.875	295 (15,7)	1,14 [0,93; 1,41]	1,13 [0,97; 1,32]	0,1116
≥30	1.239	212 (17,1)	1.263	204 (16,2)	0,82 [0,63; 1,05]	0,87 [0,74; 1,03]	0,1056
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn				p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0464			
Ja	2.663	384 (14,4)	2.707	445 (16,4)	1,07 [0,90; 1,27]	1,05 [0,93; 1,18]	0,4391
Nein	466	76 (16,3)	439	55 (12,5)	0,58 [0,37; 0,91]	0,74 [0,54; 1,02]	0,0662
<p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis. c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite. 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, Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, lokal gemessener eGFR-Wert an der Screeningvisite und lokal gemessener UACR-Wert an der Screeningvisite. KI und p-Wert von Test nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

4.3.1.2.2.2.4 Nebenwirkungen EMPA-KIDNEY

4.3.1.2.2.2.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ ergaben für die Auswertungen *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades*, *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Auswertungen *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*

werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-52 dargestellt.

4.3.1.2.2.2.4.2 Präspezifizierte UE-Konzepte

Die präspezifizierten UE-Konzepte „AESI“, „Spezifische UE“ und „Andere spezifische UE“ wurden nach UE jeglichen Schweregrades und SUE analysiert. Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich die Endpunkte zu präspezifizierten UE-Konzepten dargestellt (UE jeglichen Schweregrades, SUE), für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.1.4.2). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu präspezifizierten UE-Konzepten.

In der Studie EMPA-KIDNEY zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm.

4.3.1.2.2.2.4.3 UE nach SOC und PT

In der Studie EMPA-KIDNEY zeigt sich für schwerwiegende Ereignisse der SOC Gefäß-erkrankungen eine signifikante Interaktion in der Subgruppe SBP zu Studienbeginn. Die zugehörigen Ergebnisse sind in Tabelle 4-52 dargestellt.

Für alle weiteren Endpunkte UE nach SOC und PT, für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag, zeigen sich keine Ergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm. Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT.

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY	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 unerwünschter Ereignisse								
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests^e=0,0416								
Männlich	2.210	996 (45,1)	2.207	990 (44,9)	1,00 [0,93; 1,06]	0,99 [0,88; 1,12]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8881
Weiblich	1.095	492 (44,9)	1.097	434 (39,6)	0,88 [0,80; 0,97]	0,80 [0,68; 0,95]	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,0109
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten								
Nierenerkrankung in der Anamnese p-Wert des Interaktionstests^e=0,0170								
Diabetisch	1.025	120 (11,7)	1.032	92 (8,9)	0,76 [0,59; 0,99]	0,74 [0,55; 0,98]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0373

EMPA-KIDNEY	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	
Glomerulär	816	37 (4,5)	853	31 (3,6)	0,80 [0,50; 1,28]	0,79 [0,49; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3525
Hypertensiv / renovaskulär	739	49 (6,6)	706	49 (6,9)	1,05 [0,71; 1,53]	1,05 [0,70; 1,58]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8148
Andere / unbekannt	725	41 (5,7)	713	63 (8,8)	1,56 [1,07; 2,28]	1,62 [1,08; 2,43]	0,03 [0,01; 0,06]	0,0199
UE nach SOC und PT								
SOC Gefäßerkrankungen (SUE)								
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0309			
<130	1.208	28 (2,3)	1.190	10 (0,8)	0,36 [0,18; 0,74]	0,36 [0,17; 0,74]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0038
≥130	2.097	40 (1,9)	2.114	37 (1,8)	0,92 [0,59; 1,43]	0,92 [0,58; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7033
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: Berechnet mittels Cochran's-Q Test. KI: Konfidenzintervall; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; 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)								

4.3.1.2.2.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie EMPA KIDNEY

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-47). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ 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.

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.

4.3.1.3 EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)

Die Studie EMPA-REG OUTCOME durchlief jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet T2DM. Das Nutzenbewertungsverfahren mündete in einem Zusatznutzen im Anwendungsgebiet basierend auf der Studien-Gesamtpopulation [79].

Patienten mit CKD sind Teil der Studien-Gesamtpopulationen der EMPA-REG OUTCOME Studie, auf Basis derer der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen über das Merkmal $eGFR \geq 45 - < 60$ und < 45 ml/min/1,73 m² untersucht und keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet [75]. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt [79]. Bereits auf Basis der Erstbewertung kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des für die Gesamtpopulation belegten Zusatznutzens auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der KDIGO-Definition ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² und/oder $UACR \geq 30$ mg/g) aus der Studie EMPA-REG OUTCOME selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“) und die Ergebnisse für das vorliegende Dossier supportiv dargestellt.

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

4.3.1.3.1.1 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-D zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-53: 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
EMPA-REG OUTCOME	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene T2DM-Patienten mit bestehender atherosklerotischer Begleiterkrankung (=hohem kardiovaskulärem Risiko) bzw. hiervon „CKD-Subpopulation“, definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m ² und /oder UACR ≥30 mg/g ^a .	Empagliflozin 10 mg (N=2.347) Empagliflozin 25 mg (N=2.344) Placebo (N=2.337) (jeweils zusätzlich zu SoC) CKD-Subpopulation ^b : Empagliflozin 10 mg (N=1.171) Placebo (N=1.188)	Screening-Phase: 1 Woche Placebo-Run-in-Phase: 2 Wochen; Behandlung und Follow-Up: Die geplante Behandlungsdauer betrug 420 Wochen. Follow-Up-Visiten waren in den ersten 6 Monaten nach Randomisierung monatlich und anschließend alle 3 Monate bis zu Woche 52 geplant. Weitere Follow-Up-Visiten erfolgten alle zwei Wochen bis zur Visite zu Studienende. Die finale Follow-Up-Visite erfolgte 30 Tage nach der Visite zu Studienende.	Europa (Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Italien, Kroatien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika), Mittel- und Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko, Peru), Ozeanien (Australien, Neuseeland), Asien (Indien, Indonesien, Hongkong, Japan, Korea, Malaysia, Philippinen, Singapur, Sri Lanka, Taiwan, Thailand),	Primärer Endpunkt: • MACE-3 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • MACE-4 • Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall) • Gesamtmortalität • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • Renale Morbidität

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Mediane Beobachtungsdauer: 3,05 Jahre. Mediane Behandlungsdauer: 2,58 Jahre	Afrika (Israel, Südafrika) Die Studie wurde vom 26.08.2010 bis zum 21.04.2015 durchgeführt.	
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: zur Definition der CKD-Subpopulation siehe Abschnitt 4.2.5.2.1</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); m²: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>						

Tabelle 4-54: 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.
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin 10 mg qd per os oder Empagliflozin 25 mg qd per os jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase (+ SoC) für alle Patienten Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsgruppen zusätzlich zu medizinisch indizierter, leitliniengerechter und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmter Standardtherapie des T2DM und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.
mg: Milligramm; qd: Quaque die (täglich); SGLT: Natrium-Glucose-linked Transporter (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter); SoC: Standard of Care (Standardtherapie); T2DM: Diabetes mellitus Typ 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.

4.3.1.3.1.1 Studiendesign

In die doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführte Studie 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME®) wurden Patienten mit Typ-2 Diabetes und bestehender atherosklerotischer Begleiterkrankung bis zu einer eGFR von mindestens 30 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen.

Die Studie EMPA-REG OUTCOME umfasste drei Behandlungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) und wurde in multinationaler Ausrichtung in 609 Zentren durchgeführt. Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit von Empagliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den

Faktoren HbA_{1c} (<8,5% oder ≥8,5%, Screening-Werte), BMI (<30 oder ≥30 kg/m², Werte bei Randomisierung), geographischer Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Afrika, Asien) und Nierenfunktion (eGFR Screening-Werte [ml/min/1,73 m²]: ≥90, 60 – ≤89 oder 30 – ≤59).

Die Behandlung erfolgte in allen Behandlungsgruppen zusätzlich zu SoC, d.h. zusätzlich zu medizinisch indizierter, leitliniengerechter und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmter Hintergrundtherapie des T2DM und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die anti-diabetische Standardtherapie sollte ab Randomisierung für die Eingangsphase von 12 Wochen unverändert bleiben und danach im Studienverlauf individuell angepasst werden.

Die Einordnung der Standardtherapie in Bezug auf die Umsetzung der für das vorliegende Anwendungsgebiet der CKD geltenden zVT, ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3 beschrieben.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-run-in-Phase. Danach wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo randomisiert. Die Behandlung erfolgte einmal täglich und zusätzlich zu SoC.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert bis zum Auftreten von mindestens 691 Patienten mit einem durch das Clinical Event Committee adjudizierten Zielereignis für den primären Endpunkt MACE-3 (definiert als kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall [nicht-tödlich] und Myokardinfarkt [nicht-tödlich]) geplant.

Die Durchführung der Studie wurde von einem durch teilnehmende Prüfarzte geleiteten Lenkungsausschuss (Steering Committee) beaufsichtigt. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee, bestehend aus sechs Kardiologen und fünf Neurologen) bewertete alle mutmaßlichen kardiovaskulären Ereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären Endpunkt (MACE-3) und Key secondary Endpunkt (MACE-4, definiert als kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall [nicht-tödlich], Myokardinfarkt [nicht-tödlich] und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris) sowie für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Ähnliche zentrale Komitees existierten zur Bewertung von mutmaßlichen soliden Tumoren und zur Bewertung bestimmter hepatischer Ereignisse (mutmaßliche DILI [drug-induced liver injury]-Fälle).

Für das vorliegende Dossier wurde als supportive Evidenz eine sogenannte CKD-Subpopulation (N=2.359) der Studie EMPA-REG OUTCOME gebildet (eGFR <60 ml/min/1,73 m² und/oder UACR ≥30 mg/g; Details siehe 4.2.5.2.1 bzw. Modul 3). Da die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich eine Dosierung von 10 mg vorsieht [88], wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur der Interventionsarm mit 10 mg herangezogen. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden CKD-Subpopulation sind in 4.3.1.3.1.1.2 dargestellt.

Die Studie EMPA-REG OUTCOME durchlief bereits die frühe Nutzenbewertung. In diesem Verfahren wurde basierend auf dieser Studie ein beträchtlicher Zusatznutzen [79]) für Empagliflozin gegenüber der zVT beschieden. Dieser Zusatznutzen umfasst die gesamte in der Studie EMPA-REG OUTCOME untersuchte Patientenpopulation, welche auch Patienten mit einer CKD beinhaltet. In der Nutzenbewertung wurden die Studienergebnisse hinsichtlich des

Merkmals „Nierenfunktion eGFR“ mittels Subgruppenanalysen untersucht und für Patienten mit CKD kein abweichender Zusatznutzen gegenüber der Gesamtpopulation festgestellt. Der festgestellte Zusatznutzen kann somit auch für Patienten mit CKD als hinreichend belegt gelten.

Die Ergebnisse zu der CKD-Subpopulation der Studie EMPA-REG OUTCOME werden somit nur supportiv dargestellt.

Tabelle 4-55 fasst die Beobachtungs- und Behandlungsdauer der CKD-Subpopulation in der Studie EMPA-REG OUTCOME zusammen:

Tabelle 4-55: Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie EMPA-REG Outcome – CKD-Subpopulation

EMPA-REG OUTCOME – CKD-Subpopulation	Placebo	Empagliflozin
Beobachtungsdauer^a		
Anzahl Patienten, N	1.188	1.171
Median [Jahre]	3,03	3,12
Mittelwert (SD)	2,88 (0,86)	2,93 (0,81)
Behandlungsdauer		
Anzahl Patienten, N	1.188	1.171
Median [Jahre]	2,36	2,61
Mittelwert (SD)	2,40 (1,07)	2,50 (1,05)
a: Ab Randomisierung bis zum Ende des letzten individuellen Beobachtungszeitpunkts. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

4.3.1.3.1.1.2 StudienpopulationDemographische und klinische Charakteristika

In den nachfolgenden Tabellen finden sich demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation der Studie EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation).

Tabelle 4-56: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPA-REG OUTCOME(CKD-Subpopulation)

EMPA--REG Outcome®	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	N=1.188 (100,0%)	N=1.171 (100,0%)	N=2.359 (100,0%)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	864 (72,7)	837 (71,5)	1.701 (72,1)
Weiblich	324 (27,3)	334 (28,5)	658 (27,9)
Abstammung, N (%)			
Weiß	848 (71,4)	825 (70,5)	1.673 (70,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	64 (5,4)	54 (4,6)	118 (5,0)
Asiatisch	264 (22,2)	282 (24,1)	546 (23,1)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifischer Inselbewohner	1 (0,1)	3 (0,3)	4 (0,2)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	11 (0,9)	7 (0,6)	18 (0,8)
Ethnie, N (%)			
Nicht-hispanisch/Latino	974 (82,0)	936 (79,9)	1.910 (81,0)
Hispanisch/Latino	211 (17,8)	233 (19,9)	444 (18,8)
Region, N (%)			
Nordamerika	259 (21,8)	241 (20,6)	500 (21,2)
Lateinamerika	177 (14,9)	191 (16,3)	368 (15,6)
Europa	468 (39,4)	434 (37,1)	902 (38,2)
Asien	234 (19,7)	251 (21,4)	485 (20,6)
Afrika	50 (4,2)	54 (4,6)	104 (4,4)
OECD Mitgliedsstaat, N (%)			
Nein	496 (41,8)	531 (45,3)	1.027 (43,5)
Ja	692 (58,2)	640 (54,7)	1.332 (56,5)
Alter [Jahre]			
N	1.188	1.171	2.359
Mittelwert (SD)	64,9 (8,7)	64,7 (8,6)	64,8 (8,6)
<65, N (%)	569 (47,9)	547 (46,7)	1.116 (47,3)

EMPA--REG Outcome®	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	N=1.188 (100,0%)	N=1.171 (100,0%)	N=2.359 (100,0%)
<50, N (%)	46 (3,9)	54 (4,6)	100 (4,2)
50 bis <65, N (%)	523 (44,0)	493 (42,1)	1.016 (43,1)
≥65, N (%)	619 (52,1)	624 (53,3)	1.243 (52,7)
65 bis <75, N (%)	464 (39,1)	480 (41,0)	944 (40,0)
≥75, N (%)	155 (13,0)	144 (12,3)	299 (12,7)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.			
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); N/n: Anzahl Patienten; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

Tabelle 4-57: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

EMPA-REG OUTCOME	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	N=1.188 (100,0%)	N=1.171 (100,0%)	N=2.359 (100,0%)
Nierenerkrankung-bezogene Charakteristika			
eGFR [ml/min/1,73 m²]			
N	1.188	1.171	2.359
Mittelwert (SD)	66,58 (20,45)	66,93 (20,86)	66,75 (20,65)
<30, N (%)	4 (0,3)	7 (0,6)	11 (0,5)
30 bis <45, N (%)	175 (14,7)	171 (14,6)	346 (14,7)
45 bis <60, N (%)	365 (30,7)	362 (30,9)	727 (30,8)
≥60, N (%)	644 (54,2)	631 (53,9)	1.275 (54,0)
Urin Albumin Kreatinin Quotient [mg/g], N (%)			
N	1.185	1.163	2.348
Median (Q1; Q3)	70,72 (31,82; 238,68)	68,07 (31,82; 241,33)	69,84 (31,82; 239,56)
<30, N (%)	250 (21,0)	257 (21,9)	507 (21,5)
≥30 bis ≤300, N (%)	675 (56,8)	645 (55,1)	1.320 (56,0)
>300, N (%)	260 (21,9)	261 (22,3)	521 (22,1)
<200, N (%)	856 (72,1)	833 (71,1)	1.689 (71,6)
≥200, N (%)	329 (27,7)	330 (28,2)	659 (27,9)

EMPA-REG OUTCOME			
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	Placebo N=1.188 (100,0%)	Empagliflozin N=1.171 (100,0%)	Gesamt N=2.359 (100,0%)
KDIGO-Risikoklasse			
Gering, Moderat, Hoch, N (%)	1.018 (85,7)	1.001 (85,5)	2.019 (85,6)
Gering, N (%)	0	0	0
Moderat, N (%)	659 (55,5)	655 (55,9)	1.314 (55,7)
Hoch, N (%)	359 (30,2)	346 (29,5)	705 (29,9)
Sehr hoch, N (%)	167 (14,1)	162 (13,8)	329 (13,9)
Weitere Charakteristika			
Blutdruck [mmHg]			
N	1.188	1.171	2.359
Systolisch, Mittelwert (SD)	138,6 (18,3)	138,1 (17,8)	138,4 (18,1)
<130, N (%)	379 (31,9)	382 (32,6)	761 (32,3)
≥130, N (%)	809 (68,1)	789 (67,4)	1.598 (67,7)
≥130 bis <145, N (%)	428 (36,0)	427 (36,5)	855 (36,2)
≥145, N (%)	381 (32,1)	362 (30,9)	743 (31,5)
N	1.188	1.171	2.359
Diastolisch, Mittelwert (SD)	76,9 (10,8)	76,9 (10,3)	76,9 (10,5)
<75, N (%)	500 (42,1)	500 (42,7)	1.000 (42,4)
≥75 bis <85, N (%)	427 (35,9)	417 (35,6)	844 (35,8)
≥85, N (%)	261 (22,0)	254 (21,7)	515 (21,8)
HbA_{1c} [%], Mittelwert (SD)			
N	1.188	1.170	2.358
HbA _{1c} , Mittelwert (SD)	8,13 (0,87)	8,14 (0,87)	8,13 (0,87)
BMI [kg/m²]			
N	1.188	1.171	2.359
BMI, Mittelwert (SD)	30,76 (5,28)	30,62 (5,39)	30,69 (5,34)
<30, N (%)	554 (46,6)	566 (48,3)	1.120 (47,5)
<25, N (%)	155 (13,0)	186 (15,9)	341 (14,5)
≥25 bis <30, N (%)	399 (33,6)	380 (32,5)	779 (33,0)
≥30, N (%)	634 (53,4)	605 (51,7)	1.239 (52,5)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.			
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.			
BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global			

EMPA-REG OUTCOME	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	N=1.188 (100,0%)	N=1.171 (100,0%)	N=2.359 (100,0%)
Outcomes; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

4.3.1.3.1.3 Angaben zur optimierten Standardtherapie

In der EMPA-REG OUTCOME Studie konnten nach Maßgabe des Prüfarztes fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um entsprechend lokalen Leitlinien eine optimale Versorgung des Patienten zu gewährleisten, mit Ausnahme der antidiabetischen Hintergrundtherapie, die ab Randomisierung für die Eingangsphase von 12 Wochen unverändert bleiben und danach im Studienverlauf individuell angepasst werden sollte. Mit Ausnahme von SGLT2-Inhibitoren oder kombinierten SGLT1/2-Inhibitoren gab es keine Einschränkung von Wirkstoffen in der EMPA-REG OUTCOME Studie.

Therapien zu Baseline und zu jeglichem Zeitpunkt

Tabelle 4-58 zeigt die eingesetzten Medikamente in der EMPA-REG OUTCOME Studie zu Baseline sowie zu jeglichem Zeitpunkt während der Studie. Es wird deutlich, dass nach Studienbeginn Anpassungen der Medikation stattgefunden haben. Die Anteile sind zwischen den Behandlungsarmen sind in einer vergleichbaren Größenordnung. Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass die Prüfarzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben. Hinsichtlich der einzelnen Substanzklassen wurden die Patienten zu Studienbeginn u. a. wie folgt behandelt: 83,2 bzw. 82,2% der Patienten im Placebo bzw. Empagliflozin-Arm erhielten RAAS-Hemmer, 64,5 bzw. 65,2% Betablocker, 47,1 bzw. 49,7% Diuretika und 38,6 bzw. 39% Calciumkanalblocker. 98,9 bzw. 98,8% erhielten Antidiabetika, 79,4 bzw. 82,5% Lipidsenker und 89,2 bzw. 89,8% Antithrombotika.

Relevante klinische Parameter zu Baseline und im Studienverlauf

Tabelle 4-59 (siehe unten) zeigt die Blutdruck-Werte zu Studienbeginn sowie im Verlauf der EMPA-REG OUTCOME Studie. Zu Studienbeginn lag der systolische Blutdruck im Placebo-Arm im Mittel bei 138,6 mmHg und der diastolische im Mittel bei 76,9 mmHg. Im Empagliflozin-Arm wiesen die Patienten im Mittel einen systolischen Blutdruck von 138,1 mmHg bzw. einen diastolischen Blutdruck von 76,9 mmHg auf. 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 empfohlenen Zielwertbereich (<140 mmHg für den systolischen und <80 mmHg für den diastolischen Blutdruck) [20].

Die HbA_{1c}-Werte zu Baseline sowie im Studienverlauf sind in Tabelle 4-60 (siehe unten) dargestellt. Dieser lag für Patienten zu Studienbeginn im Mittel bei 8,14% im Empagliflozin-Arm bzw. 8,13% im Placebo-Arm und liegt damit im empfohlenen Zielkorridor in Höhe von

6,5% bis 8,5% [167]. Über die Studiendauer wurde in beiden Behandlungsarmen der HbA_{1c}-Wert im empfohlenen Zielkorridor gehalten.

Zu Studienbeginn lag der Non-HDL-Cholesterin-Wert im Mittel bei 120,589 mg/dl im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 121,935 mg/dl im Placebo + SoC-Arm, der LDL-Cholesterin-Wert lag im Mittel bei 86,995 mg/dl im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 86,960 mg/dl im Placebo + SoC-Arm (siehe Tabelle 4-61). Im Studienverlauf konnten die Non-HDL- und LDL-Cholesterin-Werte auf einem Niveau im Bereich der von den derzeit gültigen Leitlinien empfohlenen Zielwerten [168] gehalten werden (Tabelle 4-61).

Insgesamt kann anhand der verabreichten Therapien und der relevanten klinischen Parameter geschlussfolgert werden, dass die Prüffärzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben und eine adäquate Behandlung der Patienten der EMPA-REG OUTCOME Studien erfolgte.

Tabelle 4-58: Medikamentöse Therapien in der Studie EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

EMPA-REG OUTCOME				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 1.188 (100,0)	Empagliflozin N = 1.171 (100,0)	Placebo N = 1.188 (100,0)	Empagliflozin N = 1.171 (100,0)
RAAS-Inhibitoren	989 (83,2)	963 (82,2)	1.060 (89,2)	1.038 (88,6)
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten	983 (82,7)	960 (82,0)	1.057 (89,0)	1.036 (88,5)
Renin-Inhibitoren	14 (1,2)	13 (1,1)	15 (1,3)	15 (1,3)
Betablocker	766 (64,5)	763 (65,2)	868 (73,1)	835 (71,3)
Diuretika	559 (47,1)	582 (49,7)	736 (62,0)	700 (59,8)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	238 (20,0)	222 (19,0)	408 (34,3)	327 (27,9)
Thiaziddiuretika oder Low-Ceiling-Diuretika	286 (24,1)	275 (23,5)	373 (31,4)	341 (29,1)
Andere Diuretika	155 (13,0)	194 (16,6)	278 (23,4)	267 (22,8)
Calciumkanalblocker	459 (38,6)	457 (39,0)	624 (52,5)	542 (46,3)
Antithrombotika	1.060 (89,2)	1.051 (89,8)	1.105 (93,0)	1.089 (93,0)
Thrombozytenaggregationshemmer, ohne Heparin	1.009 (84,9)	996 (85,1)	1.057 (89,0)	1.039 (88,7)
Antikoagulantien	113 (9,5)	102 (8,7)	284 (23,9)	263 (22,5)
Thrombolytika	0	0	11 (0,9)	13 (1,1)
Andere Antithrombotika	0	1 (0,1)	8 (0,7)	8 (0,7)

EMPA-REG OUTCOME				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 1.188 (100,0)	Empagliflozin N = 1.171 (100,0)	Placebo N = 1.188 (100,0)	Empagliflozin N = 1.171 (100,0)
Antidiabetika	1.175 (98,9)	1.157 (98,8)	1.175 (98,9)	1.157 (98,8)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline	956 (80,5)	959 (81,9)	956 (80,5)	959 (81,9)
Biguanide	812 (68,4)	809 (69,1)	812 (68,4)	809 (69,1)
Sulfonamide	478 (40,2)	500 (42,7)	478 (40,2)	500 (42,7)
GLP1-Rezeptor-Agonisten	37 (3,1)	33 (2,8)	37 (3,1)	33 (2,8)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	41 (3,5)	44 (3,8)	41 (3,5)	44 (3,8)
DPP-4-Hemmer	135 (11,4)	143 (12,2)	135 (11,4)	143 (12,2)
Thiazolidindione	51 (4,3)	38 (3,2)	51 (4,3)	38 (3,2)
Meglitinide	19 (1,6)	30 (2,6)	19 (1,6)	30 (2,6)
Insulin und -analoge	659 (55,5)	621 (53,0)	664 (55,9)	623 (53,2)
Andere Antidiabetika einschließlich anderer blutzuckersenkender Arzneimittel	16 (1,3)	14 (1,2)	16 (1,3)	14 (1,2)
Lipidsenkende Mittel	943 (79,4)	966 (82,5)	1.036 (87,2)	1.040 (88,8)
Statine	890 (74,9)	917 (78,3)	995 (83,8)	1.003 (85,7)
Fibrate	111 (9,3)	125 (10,7)	167 (14,1)	158 (13,5)
Andere lipidsenkende Wirkstoffe	150 (12,6)	136 (11,6)	198 (16,7)	173 (14,8)

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AT1: Angiotensin1; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP1: Glucagon-like Peptide 1; N/n: Anzahl Patienten; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Tabelle 4-59: Blutdruckwerte im Studienverlauf – EMPA-REG Outcome

EMPA-REG OUTCOME	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Studienbeginn				
N (%) ^a	1.188 (100,0)	1.188 (100,0)	1.171 (100,0)	1.171 (100,0)
Mittelwert (SD)	138,6 (18,3)	76,9 (10,8)	138,1 (17,8)	76,9 (10,3)
Woche 4				
N (%) ^a	1.166 (98,1)	1.166 (98,1)	1.140 (97,4)	1.140 (97,4)
Mittelwert (SD)	138,4 (18,2)	76,5 (10,6)	133,9 (18,2)	75,1 (10,5)
Woche 8				
N (%) ^a	1.142 (96,1)	1.142 (96,1)	1.124 (96,0)	1.124 (96,0)

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

EMPA-REG OUTCOME	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Mittelwert (SD)	137,3 (18,0)	75,7 (10,3)	132,7 (17,2)	74,7 (10,2)
Woche 12				
N (%) ^a	1.121 (94,4)	1.121 (94,4)	1.106 (94,4)	1.106 (94,4)
Mittelwert (SD)	137,1 (17,8)	76,1 (10,4)	132,7 (18,5)	74,6 (10,6)
Woche 16				
N (%) ^a	1.131 (95,2)	1.131 (95,2)	1.121 (95,7)	1.121 (95,7)
Mittelwert (SD)	136,3 (17,7)	75,3 (10,3)	132,2 (17,3)	74,3 (10,4)
Woche 28				
N (%) ^a	1.111 (93,5)	1.111 (93,5)	1.109 (94,7)	1.109 (94,7)
Mittelwert (SD)	138,0 (17,7)	75,7 (10,3)	133,2 (18,0)	74,7 (10,4)
Woche 40				
N (%) ^a	1.083 (91,2)	1.083 (91,2)	1.077 (92,0)	1.077 (92,0)
Mittelwert (SD)	136,9 (18,3)	75,5 (10,3)	132,9 (17,7)	74,9 (10,3)
Woche 52				
N (%) ^a	1.067 (89,8)	1.067 (89,8)	1.072 (91,5)	1.072 (91,5)
Mittelwert (SD)	137,2 (18,2)	75,7 (10,1)	133,8 (17,3)	75,1 (10,1)
Woche 66				
N (%) ^a	1.030 (86,7)	1.030 (86,7)	1.047 (89,4)	1.047 (89,4)
Mittelwert (SD)	137,4 (17,8)	75,6 (10,1)	134,0 (17,7)	75,0 (10,0)
Woche 80				
N (%) ^a	999 (84,1)	999 (84,1)	1.026 (87,6)	1.026 (87,6)
Mittelwert (SD)	137,7 (17,8)	75,4 (10,2)	134,1 (18,1)	74,8 (10,0)
Woche 94				
N (%) ^a	974 (82,0)	974 (82,0)	1.014 (86,6)	1.014 (86,6)
Mittelwert (SD)	137,1 (17,3)	75,3 (10,4)	134,0 (18,3)	74,8 (10,2)
Woche 108				
N (%) ^a	876 (73,7)	876 (73,7)	899 (76,8)	899 (76,8)
Mittelwert (SD)	137,4 (18,0)	75,1 (10,3)	134,6 (17,3)	74,8 (10,1)
Woche 122				
N (%) ^a	734 (61,8)	734 (61,8)	769 (65,7)	769 (65,7)
Mittelwert (SD)	136,9 (17,6)	74,6 (10,2)	133,9 (17,9)	74,5 (10,1)
Woche 136				
N (%) ^a	629 (52,9)	629 (52,9)	645 (55,1)	645 (55,1)
Mittelwert (SD)	137,5 (18,4)	74,4 (10,0)	134,2 (18,1)	74,4 (10,6)

EMPA-REG OUTCOME	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Woche 150				
N (%) ^a	560 (47,1)	560 (47,1)	583 (49,8)	583 (49,8)
Mittelwert (SD)	137,3 (18,3)	74,6 (10,0)	134,3 (17,9)	74,2 (10,6)
Woche 164				
N (%) ^a	492 (41,4)	492 (41,4)	509 (43,5)	509 (43,5)
Mittelwert (SD)	137,7 (18,3)	74,3 (10,0)	133,4 (16,7)	73,8 (10,1)
Woche 178				
N (%) ^a	355 (29,9)	355 (29,9)	385 (32,9)	385 (32,9)
Mittelwert (SD)	137,2 (16,8)	74,5 (10,1)	133,7 (17,7)	73,6 (10,9)
Woche 192				
N (%) ^a	212 (17,8)	212 (17,8)	244 (20,8)	244 (20,8)
Mittelwert (SD)	139,8 (17,7)	74,7 (9,5)	134,5 (18,3)	74,3 (10,4)
Woche 206				
N (%) ^a	84 (7,1)	84 (7,1)	98 (8,4)	98 (8,4)
Mittelwert (SD)	137,5 (19,9)	74,3 (11,6)	132,7 (16,3)	73,8 (10,1)
Woche 220				
N (%) ^a	13 (1,1)	13 (1,1)	17 (1,5)	17 (1,5)
Mittelwert (SD)	130,5 (21,0)	69,7 (9,1)	140,7 (18,4)	77,2 (14,6)
Woche 234				
N (%) ^a	2 (0,2)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	126,0 (8,0)	78,2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation				
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie				
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)				

Tabelle 4-60: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf – EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME	Placebo	Empagliflozin
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.188	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.171
Studienbeginn		
N (%) ^a	1.188 (100,0)	1.170 (99,9)
Mittelwert (SD)	8,13 (0,87)	8,14 (0,87)

EMPA-REG OUTCOME	Placebo	Empagliflozin
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.188	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.171
Woche 12		
N (%) ^a	1.155 (97,2)	1.135 (96,9)
Mittelwert (SD)	8,04 (1,07)	7,54 (0,91)
Woche 28		
N (%) ^a	1.104 (92,9)	1.095 (93,5)
Mittelwert (SD)	8,05 (1,14)	7,59 (1,04)
Woche 40		
N (%) ^a	1.067 (89,8)	1.058 (90,4)
Mittelwert (SD)	8,05 (1,16)	7,64 (1,08)
Woche 52		
N (%) ^a	1.058 (89,1)	1.062 (90,7)
Mittelwert (SD)	8,05 (1,19)	7,63 (1,08)
Woche 66		
N (%) ^a	1.024 (86,2)	1.037 (88,6)
Mittelwert (SD)	8,04 (1,20)	7,63 (1,09)
Woche 80		
N (%) ^a	991 (83,4)	1.015 (86,7)
Mittelwert (SD)	8,02 (1,25)	7,64 (1,15)
Woche 94		
N (%) ^a	971 (81,7)	1.007 (86,0)
Mittelwert (SD)	8,06 (1,29)	7,64 (1,15)
Woche 108		
N (%) ^a	860 (72,4)	877 (74,9)
Mittelwert (SD)	8,06 (1,27)	7,66 (1,18)
Woche 122		
N (%) ^a	713 (60,0)	758 (64,7)
Mittelwert (SD)	8,01 (1,31)	7,76 (1,26)
Woche 136		
N (%) ^a	614 (51,7)	632 (54,0)
Mittelwert (SD)	8,07 (1,30)	7,73 (1,21)
Woche 150		
N (%) ^a	553 (46,5)	569 (48,6)
Mittelwert (SD)	8,06 (1,30)	7,76 (1,23)

EMPA-REG OUTCOME	Placebo	Empagliflozin
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.188	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.171
Woche 164		
N (%) ^a	479 (40,3)	494 (42,2)
Mittelwert (SD)	8,11 (1,34)	7,78 (1,27)
Woche 178		
N (%) ^a	339 (28,5)	365 (31,2)
Mittelwert (SD)	7,99 (1,31)	7,79 (1,38)
Woche 192		
N (%) ^a	203 (17,1)	231 (19,7)
Mittelwert (SD)	7,98 (1,20)	7,87 (1,40)
Woche 206		
N (%) ^a	77 (6,5)	84 (7,2)
Mittelwert (SD)	8,14 (1,17)	7,92 (1,35)
Woche 220		
N (%) ^a	10 (0,8)	10 (0,9)
Mittelwert (SD)	7,68 (0,52)	8,10 (1,16)
Woche 234		
N (%) ^a	1 (0,1)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	7,10 (0,0)	0 (0,0)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation		
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie		
HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-61: Cholesterin-Werte im Studienverlauf – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

EMPA-REG OUTCOME	Placebo		Empagliflozin	
	Non-HDL	LDL	Non-HDL	LDL
Cholesterin-Werte im Studienverlauf [mg/dl]				
Anzahl Patienten, N (%)	1.188 (100,0)	1.188 (100,0)	1.171 (100,0)	1.171 (100,0)
Studienbeginn				
N (%) ^a	1.173 (98,7)	1.173 (98,7)	1.163 (99,3)	1.163 (99,3)
Mittelwert (SD)	121,935 (44,556)	86,960 (36,623)	120,589 (46,058)	86,995 (38,199)
Woche 4				

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

EMPA-REG OUTCOME	Placebo		Empagliflozin	
	Non-HDL	LDL	Non-HDL	LDL
Cholesterin-Werte im Studienverlauf [mg/dl]				
N (%) ^a	1.171 (98,6)	1.171 (98,6)	1.149 (98,1)	1.149 (98,1)
Mittelwert (SD)	123,728 (45,339)	87,742 (36,988)	123,061 (44,113)	87,922 (37,239)
Woche 28				
N (%) ^a	1.111 (93,5)	1.109 (93,4)	1.111 (94,9)	1.109 (94,7)
Mittelwert (SD)	123,998 (46,971)	87,476 (38,714)	125,560 (45,274)	90,199 (37,398)
Woche 52				
N (%) ^a	1.064 (89,6)	1.064 (89,6)	1.071 (91,5)	1.071 (91,5)
Mittelwert (SD)	124,635 (45,995)	87,944 (38,516)	126,215 (45,475)	90,877 (38,484)
Woche 80				
N (%) ^a	1.001 (84,3)	1.000 (84,2)	1.031 (88,0)	1.030 (88,0)
Mittelwert (SD)	125,689 (50,710)	88,802 (40,570)	124,598 (46,604)	89,283 (40,262)
Woche 108				
N (%) ^a	959 (80,7)	959 (80,7)	989 (84,5)	988 (84,4)
Mittelwert (SD)	125,839 (47,545)	88,600 (39,382)	123,992 (45,294)	88,760 (37,646)
Woche 136				
N (%) ^a	700 (58,9)	700 (58,9)	734 (62,7)	734 (62,7)
Mittelwert (SD)	124,834 (49,320)	87,873 (38,645)	124,609 (44,711)	89,363 (38,954)
Woche 164				
N (%) ^a	546 (46,0)	546 (46,0)	564 (48,2)	564 (48,2)
Mittelwert (SD)	125,360 (49,425)	89,222 (41,060)	124,902 (48,409)	89,658 (40,949)
Woche 192				
N (%) ^a	333 (28,0)	333 (28,0)	362 (30,9)	362 (30,9)
Mittelwert (SD)	121,125 (50,503)	86,222 (43,917)	125,858 (50,159)	90,939 (41,855)
Woche 220				
N (%) ^a	75 (6,3)	75 (6,3)	85 (7,3)	85 (7,3)
Mittelwert (SD)	124,578 (51,636)	87,187 (41,739)	114,981 (37,622)	80,483 (30,092)
a: beinhaltet beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); dl: Deziliter; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; mg: Milligramm; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)				

4.3.1.3.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie EMPA-REG OUTCOME wurde bereits durch den G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herangezogen [79]. Von einer hinreichenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher grundsätzlich auszugehen.

Bei der Studie EMPA-REG OUTCOME handelt es sich um eine multinationale Studie. Bezogen auf die CKD-Subpopulation wurden 38,2% aller Studienteilnehmer in Europa und 56,5% in OECD-Ländern randomisiert (siehe Tabelle 4-56). 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 [169]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in die Studie EMPA-REG OUTCOME 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 vorliegend betrachteten Gesamtpopulation (CKD-Subpopulation) abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe 4.3.1.3.2.2.3). Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPA-REG OUTCOME für Patienten mit T2DM, kardiovaskulärer Erkrankung und CKD nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3 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 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMPA-REG OUTCOME	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

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.

4.3.1.3.2 Ergebnisse aus RCT – EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)

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 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Endpunkt
Mortalität
Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod
Renaler Tod
Morbidität
Renale Morbidität
Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung ^{a,b} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY) ^c
Progression der Nierenerkrankung ^{c,d}
Nierenversagen ^e
Akute Nierenschädigung ^c
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung ^{c,f}
Anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod ^c
Anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie ^c
eGFR-Slope
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) ^c
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
Myokardinfarkt
Schlaganfall
Gesamthospitalisierungen

Endpunkt
Hospitalisierung jeglicher Ursache ^c
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) ^c
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Lebensqualität und Gesundheitszustand wurden in der Studie EMPA-REG OUTCOME nicht unmittelbar erhoben.
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Gesamtrate SUE
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
Schwere UE
Gesamtrate schwere UE
Gesamtrate schwere UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
UE, die zum Therapieabbruch führten
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
UE-Konzepte: AESI und andere spezifische UE
UE jeglichen Schweregrades
SUE
schwere UE
UE nach SOC und PT
UE jeglichen Schweregrades
SUE
schwere UE
a: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR ² <10/15 ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%
b: definiert als eGFR<10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn
c: post-hoc ausgewertet.
d: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR ² <10/15 ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%
e: anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie
f: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR ² <10/15 ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um jeweils ≥40/57%
AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE:

Endpunkt
Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.1 Endpunkte – EMPA-REG OUTCOME**4.3.1.3.2.1.1 Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität

Studie	Operationalisierung
EMPA-REG OUTCOME ^a	<p><u>Gesamtmortalität</u> Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Kardiovaskulärer Tod</u> Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod (adjudiziert)</p> <p><u>Renaler Tod</u> Zeit bis zum Tod aufgrund von Nierenerkrankung</p> <p><u>Details zu den Analysen</u> Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [170]). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (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.</p>
a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).	
BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin	

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

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

Tabelle 4-65: 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
EMPA-REG OUTCOME						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
Kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
Renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamtmortalität

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.

Kardiovaskulärer Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde 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.

Renaler Tod

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.

In der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie zeigen sich für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin. Unter Empagliflozin wird eine Risikoreduktion um 30% (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]) bzw. um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,43;0,82]) erreicht (siehe Tabelle 4-66). Es traten nur sehr wenige Todesfälle renaler Ursache auf.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Mortalität							
Gesamtmortalität							
1.188	132 (11,1)	3,86	1.171	92 (7,9)	2,68	0,70 [0,53; 0,91]	0,0081
Kardiovaskulärer Tod							
1.188	97 (8,2)	2,84	1.171	58 (5,0)	1,69	0,59 [0,43; 0,82]	0,0017
Renaler Tod							
1.188	0 (0,0)	0,00	1.171	3 (0,3)	0,09	>999,99	0,9980
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert. c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko. d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA _{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre							

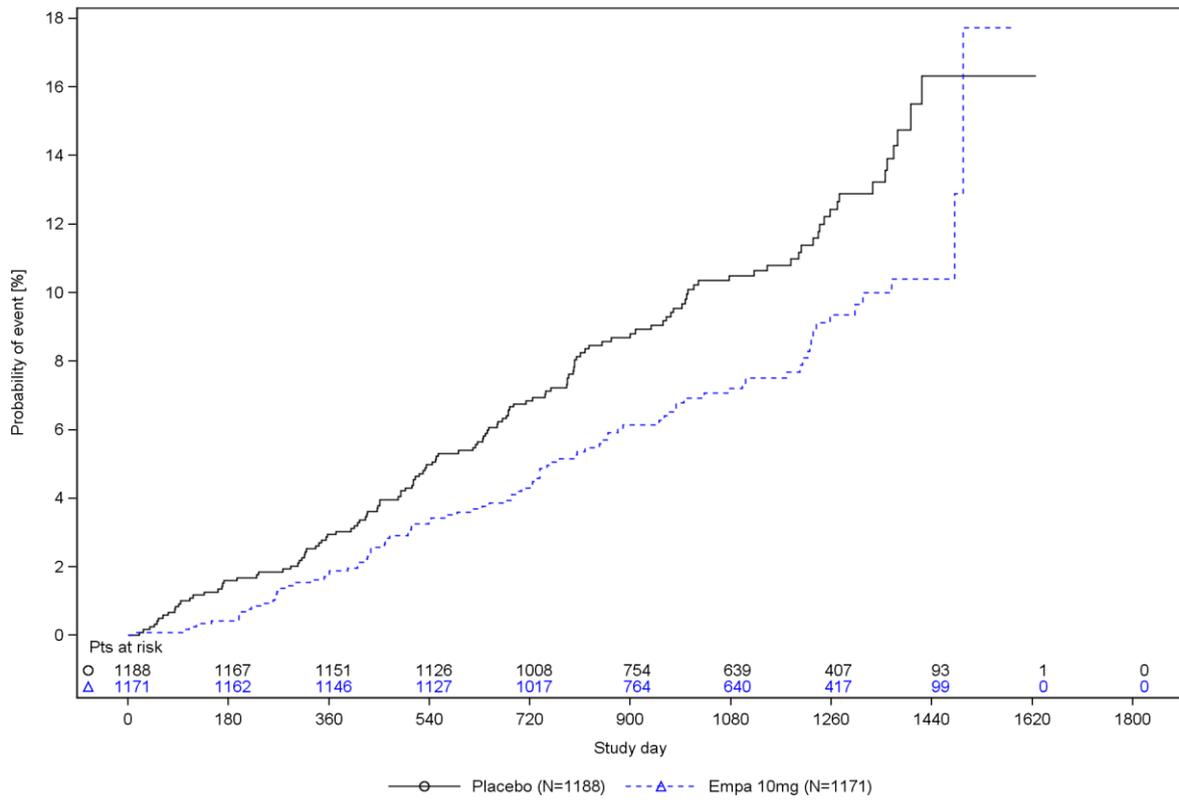


Figure R.4.1.1.1.1: 1 Time to all-cause mortality, Kaplan-Meier estimate - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

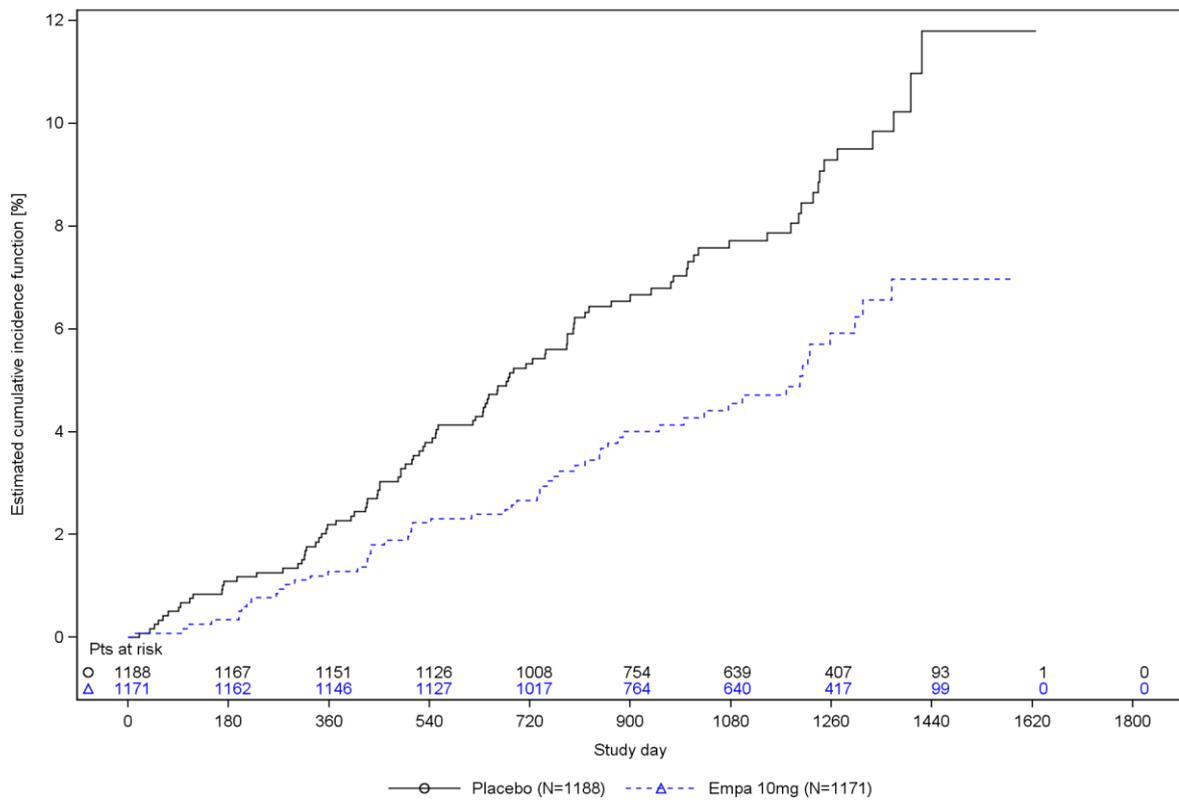


Figure R.4.1.1.1.2: 1 Time to adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 27: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

4.3.1.3.2.1.2 Morbidität – EMPA-REG OUTCOME**4.3.1.3.2.1.2.1 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 4-67: Operationalisierung von Endpunkten zur Renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPA-REG OUTCOME ^d	<p><u>Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärem Tod, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ kontinuierliche Nierenersatztherapie^a oder ○ anhaltende^b eGFR <10 bzw. <15^c ml/min/1,73 m² oder ○ renaler Tod oder ○ anhaltende^b Reduktion der eGFR um ≥40% oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung, bestehend aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Nierenersatztherapie^a oder • anhaltende^b eGFR <10 bzw. <15^c ml/min/1,73 m² oder • renaler Tod oder • anhaltende^b Reduktion der eGFR um ≥50% <p><u>Nierenversagen</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des Endpunkts bestehend aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Nierenersatztherapie^a oder • anhaltende^b eGFR <15 ml/min/1,73 m² <p><u>Akute Nierenschädigung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung gemäß PT („acute kidney injury“).</p> <p><u>Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität:</u></p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhaltende^b eGFR <10 bzw. <15^c ml/min/1,73 m² oder • kontinuierliche Nierenersatztherapie^a oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • renaler Tod <p><u>Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Nierenersatztherapie^a oder • anhaltende^b eGFR <10 bzw. <15^c ml/min/1,73 m² <p><u>eGFR-Slope (ergänzend)</u></p> <p>Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Veränderung der eGFR über die Zeit („chronic slope“, für den Zeitraum ab 4 Wochen nach der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der Einnahme).</p> <p><u>Details zu den Analysen</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [170]). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung eGFR-Slopes erfolgte mittels Random-Coefficient Model mit „random intercept“ und „random slope“ (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
	<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: „kontinuierliche Nierenersatztherapie“ gemäß Definition im TSAP [141] verwendet (inklusive Nierentransplantation).</p> <p>b: Bestimmt durch zwei konsekutive Messungen mit einem Abstand von mindestens 28 Tagen.</p> <p>c: eGFR <10 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn.</p> <p>d: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; TSAP: Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan der Studie)</p>

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPA-REG Outcome						
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Progression der Nierenerkrankung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nierenversagen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Akute Nierenschädigung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
eGFR-Slope	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); ITT: Intention-to-Treat; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progression der Nierenerkrankung (oder kardiovaskulärer Tod)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Endpunktkomponente „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.

Nierenversagen / Akute Nierenschädigung / Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie (oder renaler Tod) / eGFR-Slope

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.

In den Analysen zur renalen Morbidität zeigen sich in der CKD-Subpopulation der Studie EMPA-REG OUTCOME konsistente Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-69).

Für den kombinierten Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“ wird in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME unter Empagliflozin eine relative Risikoreduktion von 42% (HR [95%-KI]: 0,58 [0,45; 0,75]) erreicht (siehe Tabelle 4-69).

Die Auswertungen zum Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ zeigen für alle Endpunktdefinitionen statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Für die dossierrelevante Hauptbetrachtung der Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR) wird dabei eine 46%ige relative Risikoreduktion unter Empagliflozin erreicht (HR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,92]).

Ebenso wird für den Endpunkt „Nierenversagen“ (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²) eine signifikante relative Risikoreduktion gegenüber Placebo erreicht (HR [95%-KI]: 0,33 [0,13; 0,86]).

Für die Komplikation „Akute Nierenschädigung“ und für den weiteren untersuchten kombinierten Endpunkt „anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod“ sind unter Empagliflozin Vorteile zu beobachten, die keine statistische Signifikanz erreichen (siehe Tabelle 4-69).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Renale Morbidität							
Endpunkte zur renalen Morbidität							
Progression der Nierenerkrankung^{e,f,g} oder kardiovaskulärer Tod^f (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)							
1.184	157 (13,3)	5,14	1.161	96 (8,3)	3,07	0,58 [0,45; 0,75]	<0,0001
Progression der Nierenerkrankung^g (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)							
1.183	36 (3,0)	1,18	1.160	21 (1,8)	0,67	0,54 [0,31; 0,92]	0,0242
Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)							
1.183	16 (1,4)	0,52	1.160	6 (0,5)	0,19	0,33 [0,13; 0,86]	0,0227
Akute Nierenschädigung							
1.188	37 (3,1)	1,12	1.171	22 (1,9)	0,66	0,62 [0,37; 1,06]	0,0785
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität							
Progression der Nierenerkrankung ^g mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR							
1.183	66 (5,6)	2,19	1.160	40 (3,4)	1,29	0,55 [0,37; 0,82]	0,0034
Progression der Nierenerkrankung ^g mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR							
1.183	30 (2,5)	0,98	1.160	12 (1,0)	0,38	0,37 [0,19; 0,72]	0,0035
Kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR ^g <10/15 ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod							
1.183	16 (1,4)	0,52	1.160	8 (0,7)	0,25	0,44 [0,19; 1,04]	0,0623
Kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR ^g <10/15 ml/min/1,73 m ²							
1.183	16 (1,4)	0,52	1.160	6 (0,5)	0,19	0,33 [0,13; 0,86]	0,0223

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Renale Morbidität							
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter Endpunkte^f							
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$							
1.183	60 (5,1)	1,99	1.160	36 (3,1)	1,16	0,55 [0,37; 0,84]	0,0051
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$							
1.183	28 (2,4)	0,92	1.160	17 (1,5)	0,54	0,56 [0,31; 1,03]	0,0615
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$							
1.183	22 (1,9)	0,72	1.160	8 (0,7)	0,26	0,33 [0,15; 0,75]	0,0081
kontinuierliche Nierenersatztherapie							
1.188	10 (0,8)	0,30	1.171	2 (0,2)	0,06	0,18 [0,04; 0,81]	0,0260
anhaltende eGFR $< 10/15^g$ ml/min/1,73 m ²							
1.183	8 (0,7)	0,26	1.160	4 (0,3)	0,13	0,44 [0,13; 1,48]	0,1865
anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²							
1.183	8 (0,7)	0,26	1.160	4 (0,3)	0,13	0,45 [0,13; 1,50]	0,1933
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.							
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. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert.							
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.							
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA _{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).							
e: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR $< 10/15$ ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$							
f: Die Ergebnisse der Endpunktkomponenten „renaler Tod“ und „kardiovaskulärer Tod“ sind in Abschnitt 4.3.1.2.2.1.1 dargestellt.							
g: unter Verwendung des Schwellenwerts von < 10 ml/min/1,73 m ² für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. < 15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn							
BMI: Body-Mass-Index; (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre							

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „eGFR-Slope“ wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 2,227 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht (siehe Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für eGFR Slope aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) (ergänzend dargestellt)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME						
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]	
eGFR-Slope^c						
1.141	0,388 [-0,064; 0,839]	-2,440 [-2,858; -2,022]	1.120	-2,635 [-3,084; -2,187]	-0,213 [-0,572; 0,146]	2,227 [1,677; 2,777] <0,0001
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel. a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Random-Intercept Random-Coefficient-Modell mit den Einflussgrößen Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Geschlecht, BMI und HbA _{1c} zu Studienbeginn, Region, Behandlung und den Interaktionstermen Wert zu Studienbeginn*Zeit und Zeit*Behandlung. c: eGFR-Slope (ml/min/1,73 m ²) Änderung ab Woche 4 bis max. 3 Tage nach letzter Studienmedikationseinnahme, chronic slope. BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter						

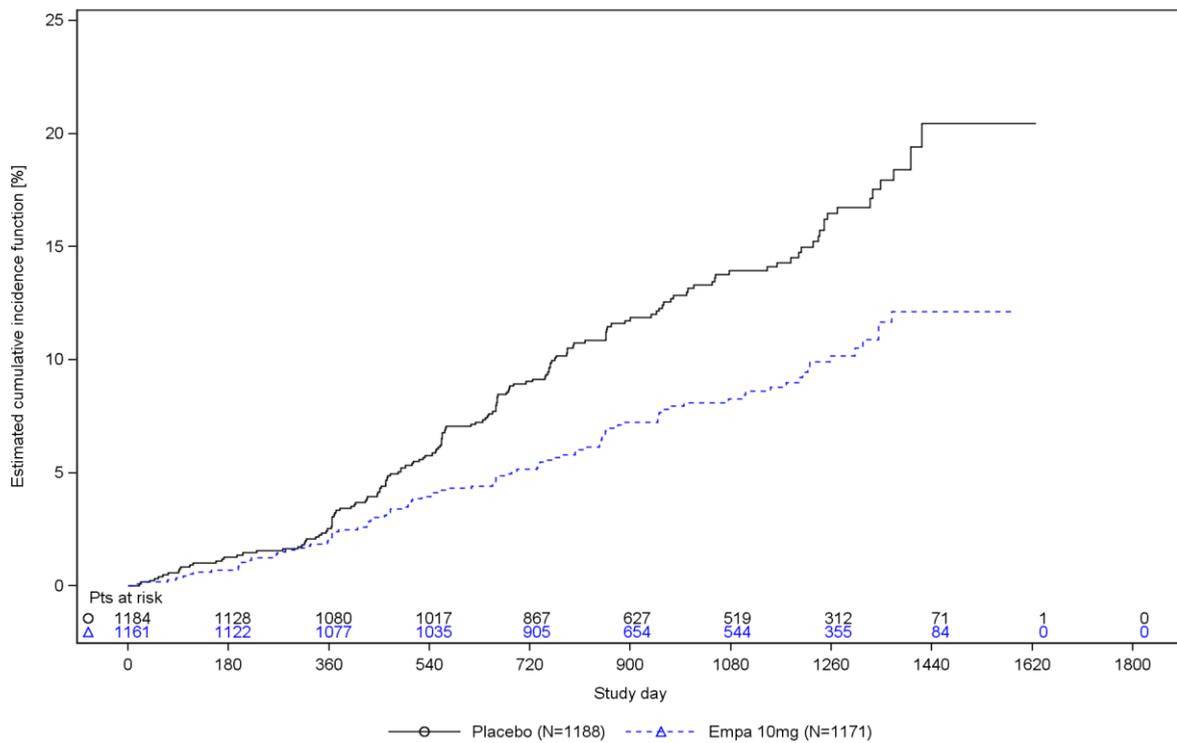


Figure R.4.1.1.2.1: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1) or adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS

Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR \geq 30 at baseline).

Kidney disease progression is defined as continuous renal replacement therapy, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR \geq 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), renal death or a sustained decline of \geq 40% in eGFR from baseline

Abbildung 28: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

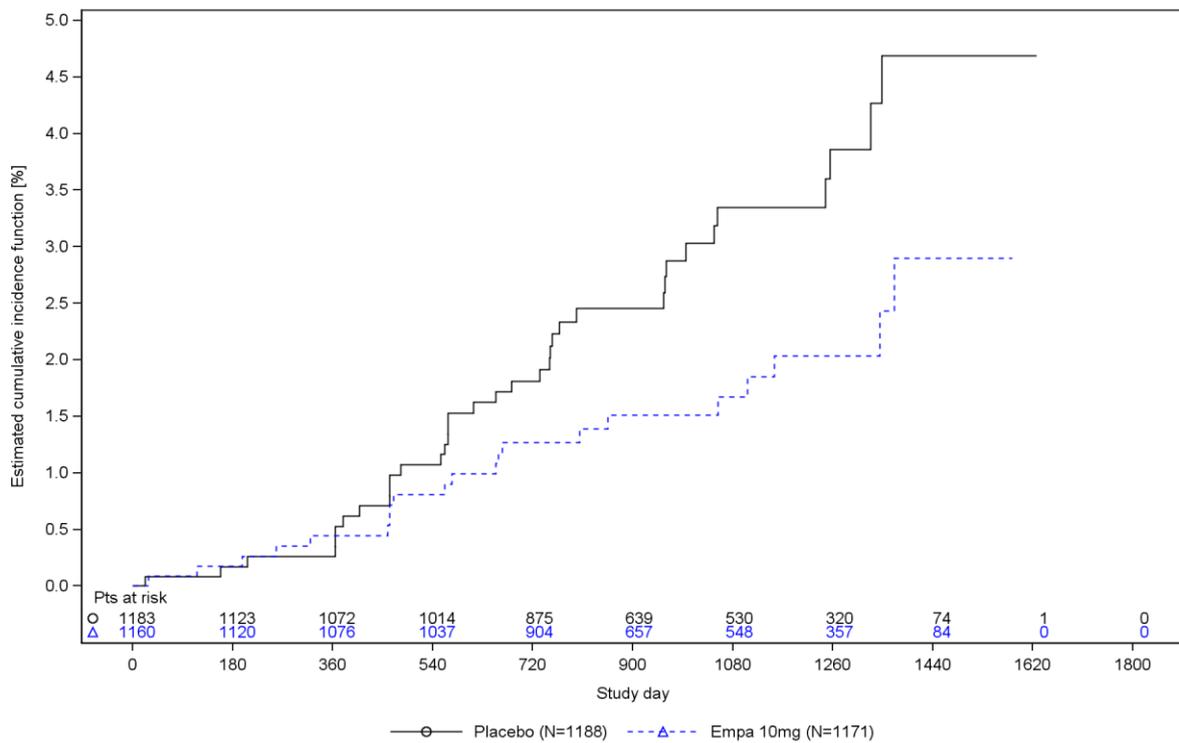


Figure R.4.1.1.2.3: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 2), estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as continuous renal replacement therapy, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR ≥ 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), renal death or a sustained decline of ≥50% in eGFR from baseline

Abbildung 29: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um ≥50% für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

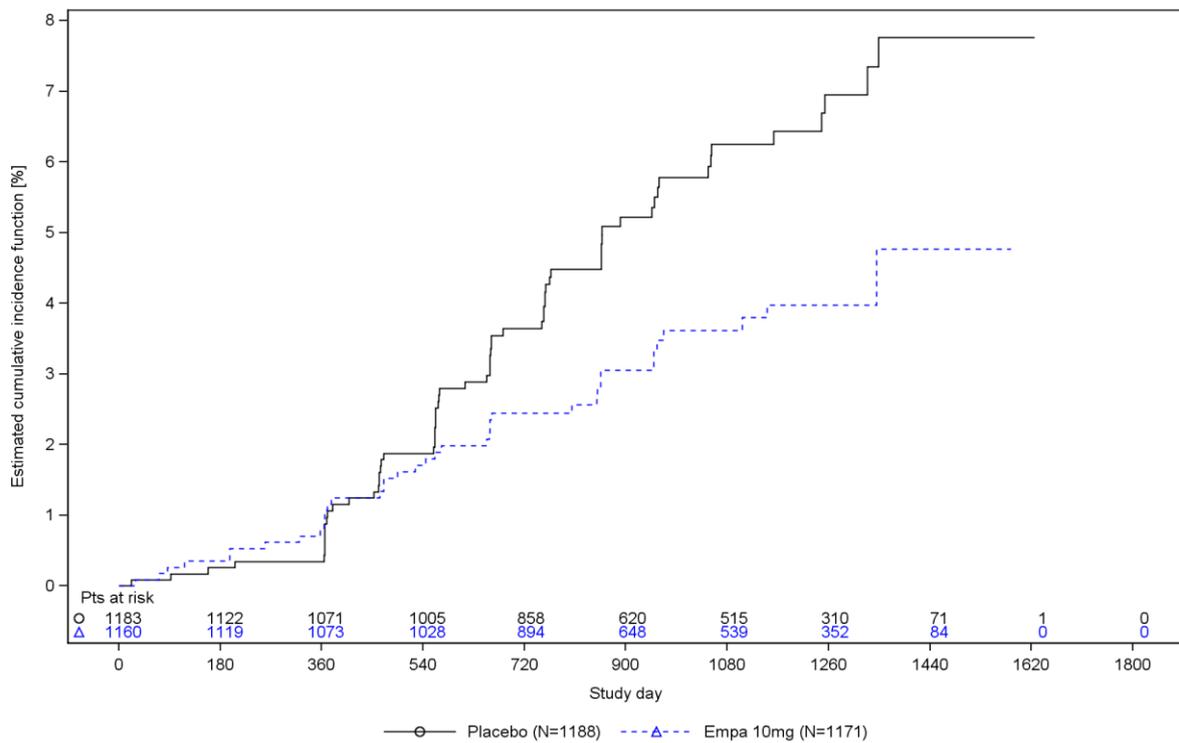


Figure R.4.1.1.2.2: 1 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1) , estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as continuous renal replacement therapy, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR >= 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), renal death or a sustained decline of >=40% in eGFR from baseline

Abbildung 30: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

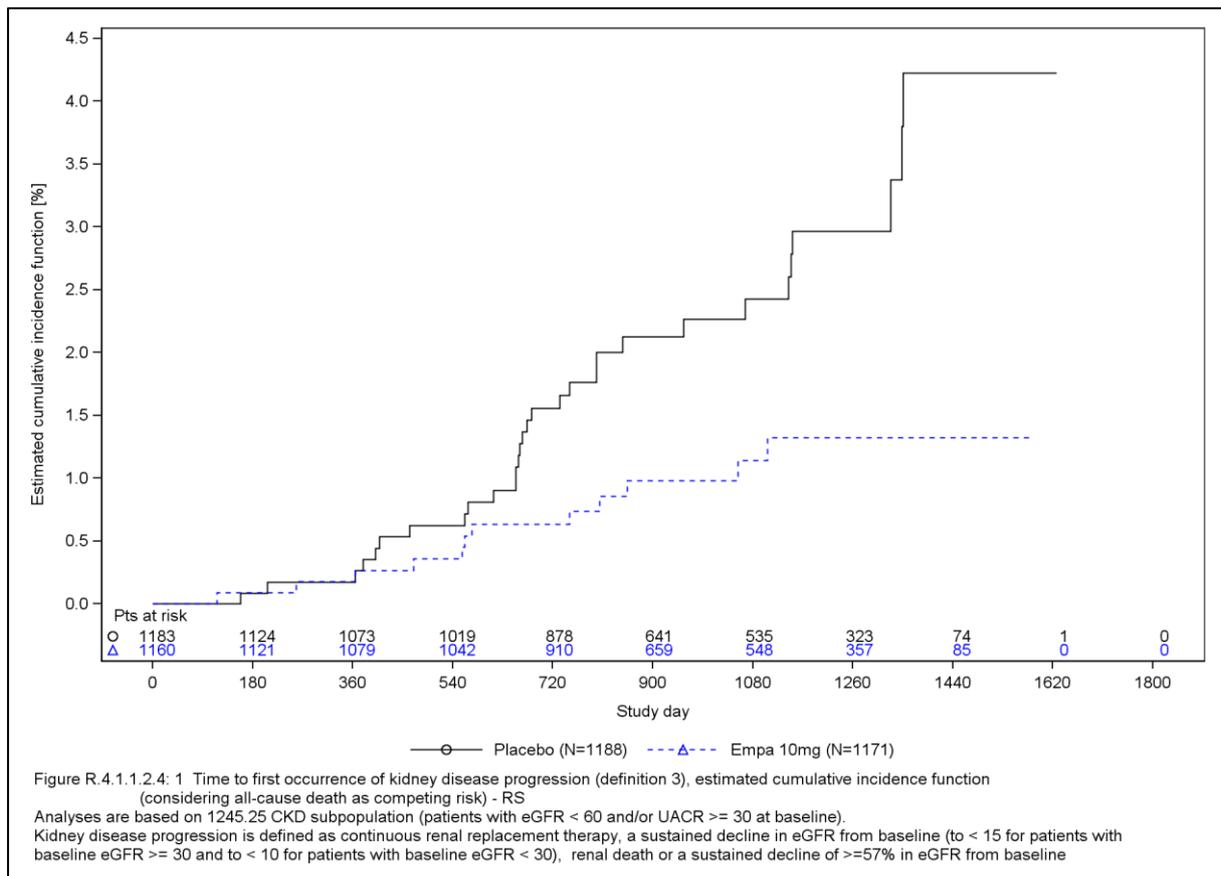


Abbildung 31: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

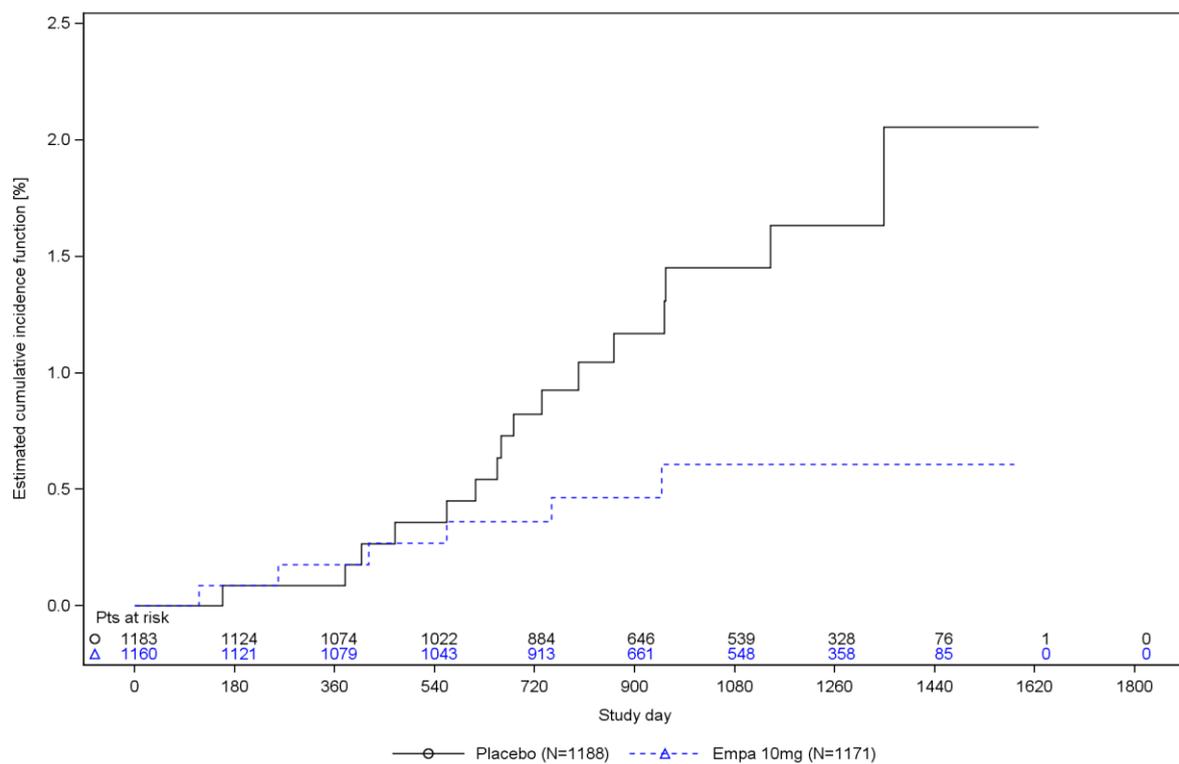


Figure R.4.1.1.2.12: 1 Time to first occurrence of continuous renal replacement therapy or sustained decline in eGFR to <15mL/min/1.73m², estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Continuous renal replacement therapy is defined based on SSCMED and SSCWHO searches.

Abbildung 32: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

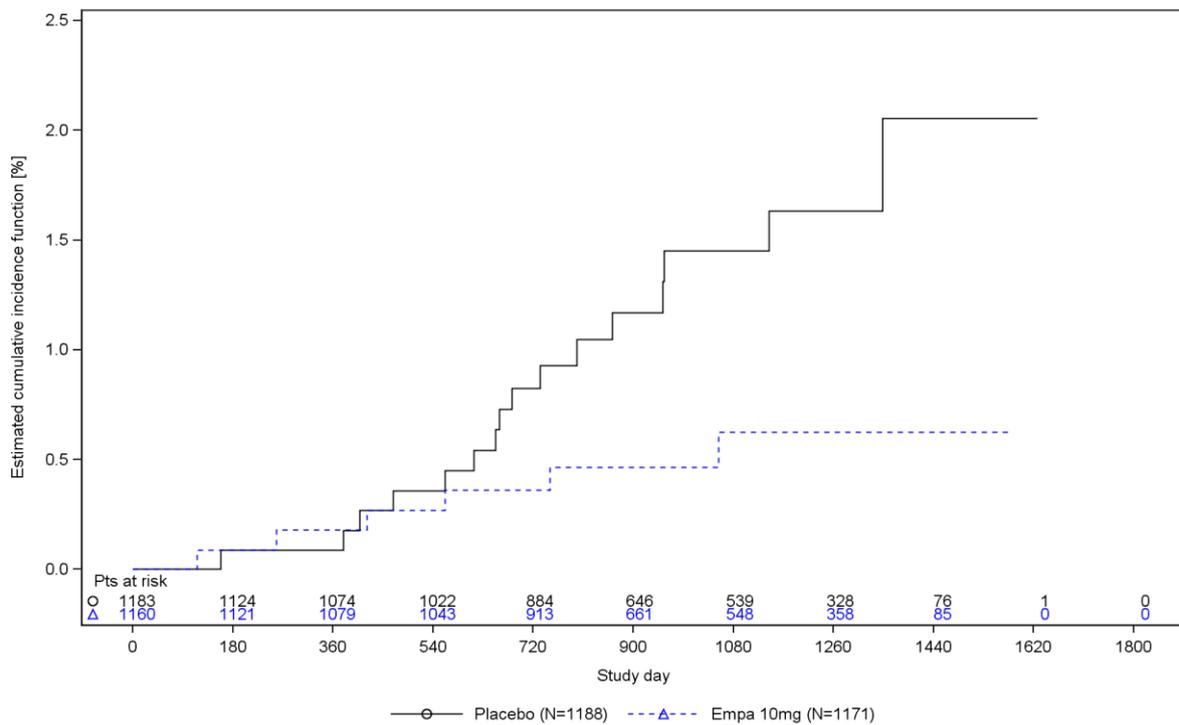


Figure R.4.1.1.2.10: 1 Time to first occurrence of continuous renal replacement therapy or a sustained decline in eGFR below defined threshold, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Continuous renal replacement therapy is defined based on SSCMED and SSCWHO searches.
 A sustained decline in eGFR below defined threshold is defined as a sustained decline to < 15 for patients with baseline eGFR >= 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR <30.

Abbildung 33: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder kontinuierliche Nierenersatztherapie (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

4.3.1.3.2.1.2.2 Kardiovaskuläre Morbidität

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPA-REG OUTCOME ^a	<p><u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten von HHF (adjudiziert) • Auftreten von HHF (adjudiziert; inklusive wiederholter Ereignisse) <p><u>MACE</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert) oder • Myokardinfarkt^a (adjudiziert) oder • Schlaganfall (adjudiziert) oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Myokardinfarkt</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Myokardinfarkts^a (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich)</p> <p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schlaganfalls (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [141]).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Alter, BMI zu Studienbeginn, eGFR zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Behandlung (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [141]).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events</p>	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre 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
EMPA-REG OUTCOME						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Myokardinfarkt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schlaganfall	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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.

MACE

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

Myokardinfarkt

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ 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.

Schlaganfall

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ 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 den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (HHF) zeigen sich in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie für beide Operationalisierungen statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Dabei wird für die *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* eine relative Risikoreduktion um 48% unter Empagliflozin erreicht (HR [95% -KI]: 0,52 [0,35; 0,77]) (siehe Tabelle 4-73).

Darüber hinaus zeigt sich für den kombinierten Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin mit einem um 21% niedrigeren relativen Risiko im Vergleich zum Placebo-Arm (HR [95% -KI]: 0,79 [0,65; 0,96]). Für die Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor (siehe Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Kardiovaskuläre Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
1.188	75 (6,3)	2,30	1.171	39 (3,3)	1,17	0,52 [0,35; 0,77]	0,0010
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)							
1.188	75 (6,3) 120 ^f	3,57	1.171	39 (3,3) 58 ^f	1,72	0,40 [0,26; 0,61] ^g	<0,0001
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt ^e , Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod)							
1.188	220 (18,5)	7,03	1.171	176 (15,0)	5,53	0,79 [0,65; 0,96]	0,0184
Myokardinfarkt^e							
1.188	77 (6,5)	2,35	1.171	62 (5,3)	1,88	0,81 [0,58; 1,13]	0,2160
Schlaganfall, tödlich & nicht-tödlich							
1.188	46 (3,9)	1,40	1.171	52 (4,4)	1,57	1,12 [0,76; 1,67]	0,5616
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert.</p> <p>c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.</p> <p>d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: tödlich und nicht-tödlich, exkl. Stumme MI</p> <p>f: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>g: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Alter, BMI zu Studienbeginn, eGFR zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Behandlung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Myokardinfarkt; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre</p>							

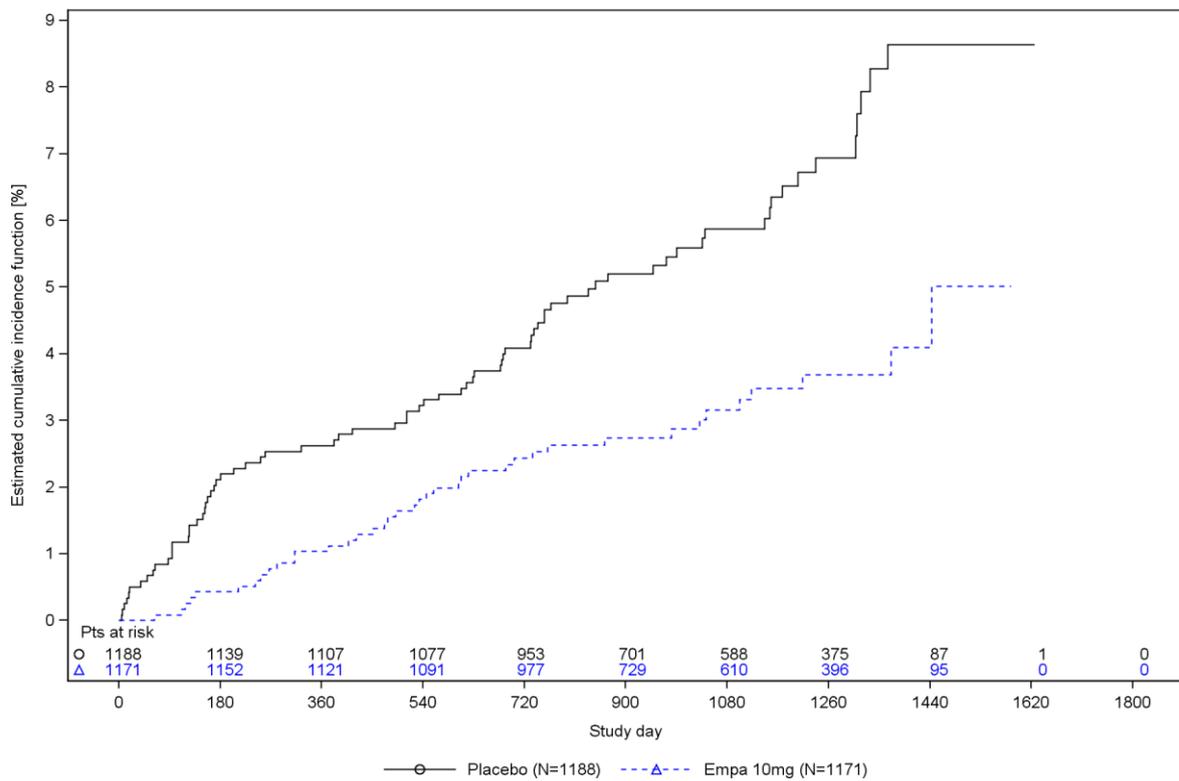


Figure R.4.1.1.3.4: 1 Time to first occurrence of an adjudicated HHF, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 34: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

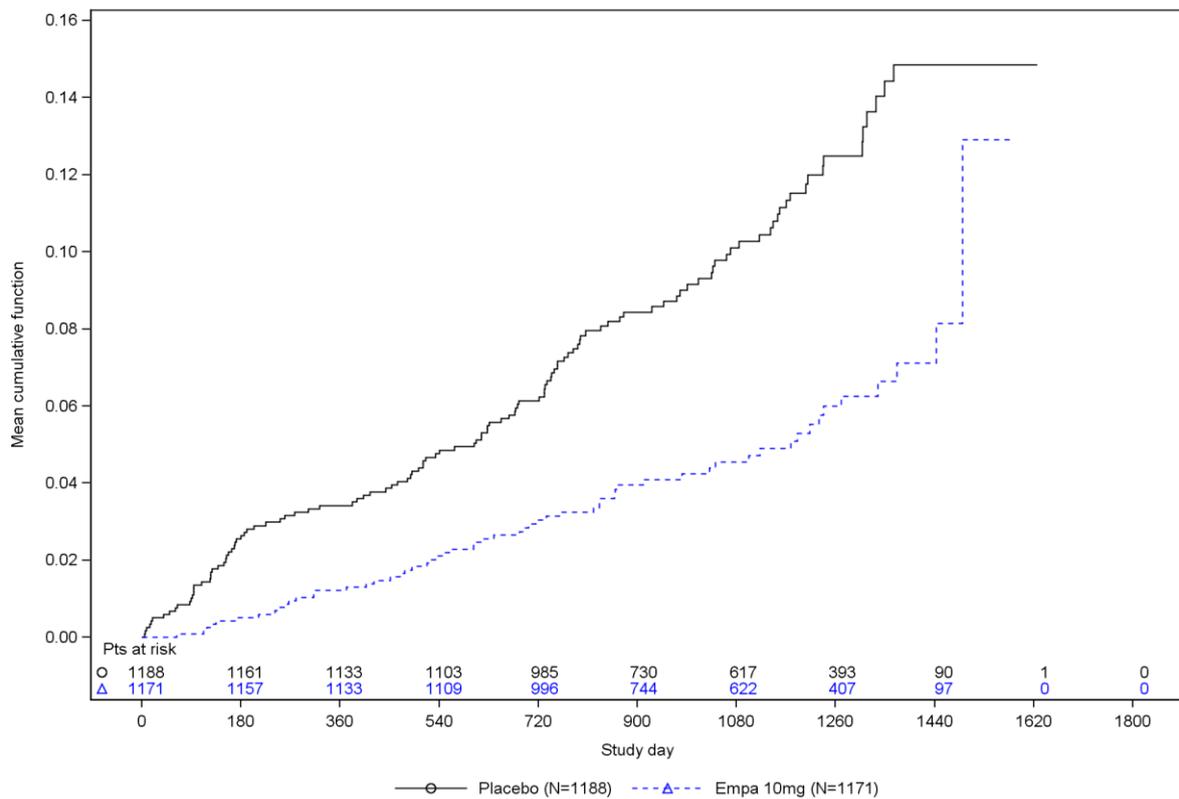


Figure R.4.1.1.3.5: 1 Occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent), mean cumulative function - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 35: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

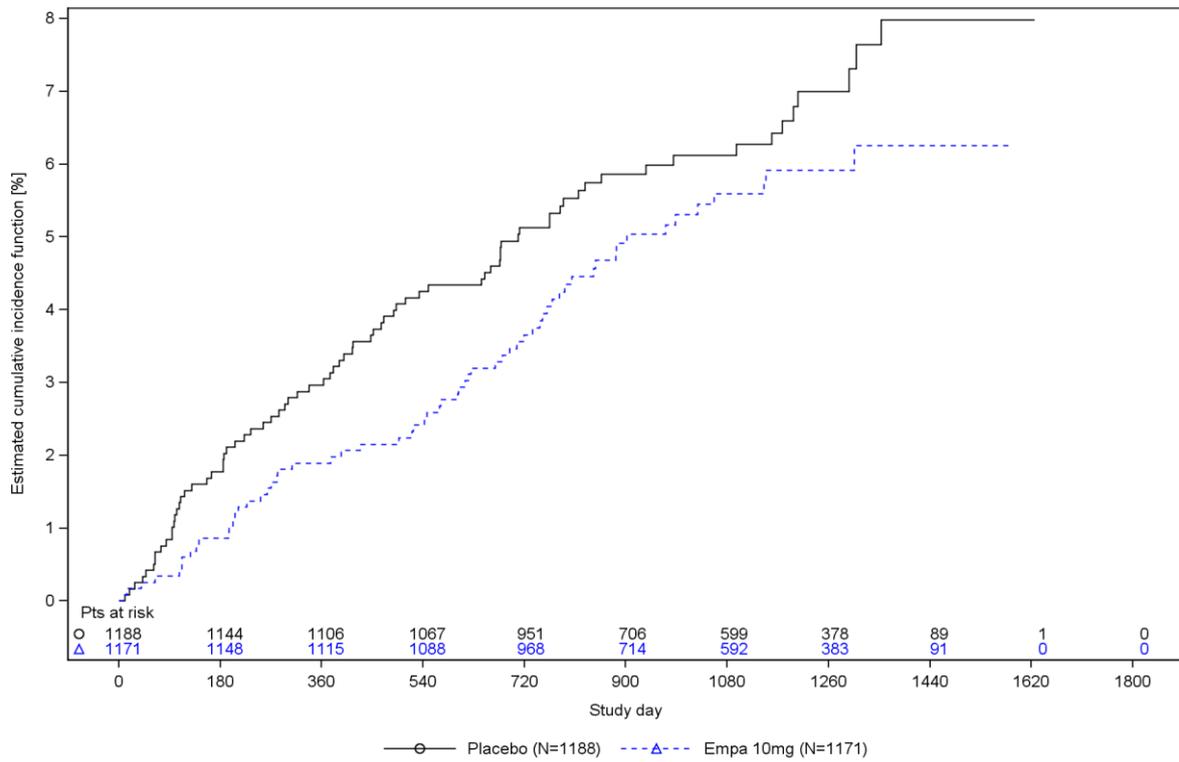


Figure R.4.1.1.3.2: 1 Time to first occurrence of an adjudicated myocardial infarction, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Includes fatal and non-fatal MIs. Silent MIs are excluded.

Abbildung 36: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Myokardinfarkt – EMPA-REG OUTCOME (CKD Subpopulation)

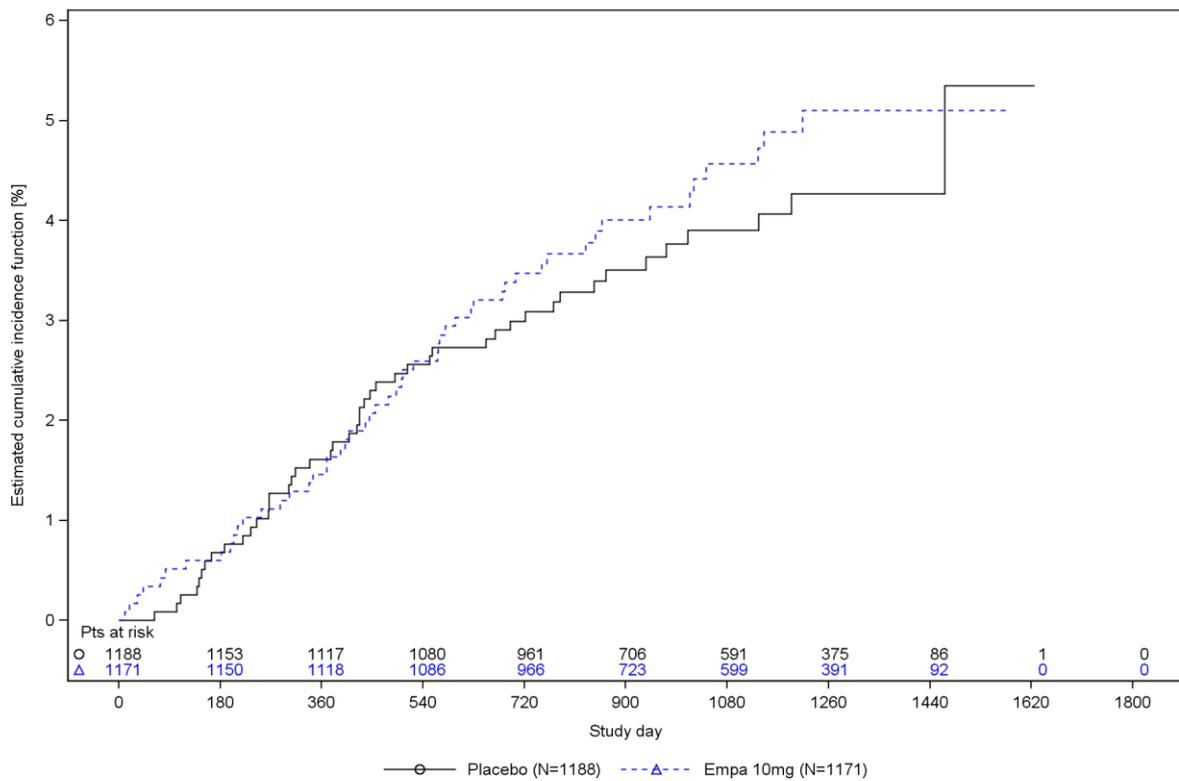


Figure R.4.1.1.3.3: 1 Time to first occurrence of an adjudicated stroke, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 37: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Schlaganfall – EMPA-REG OUTCOME (CKD Subpopulation)

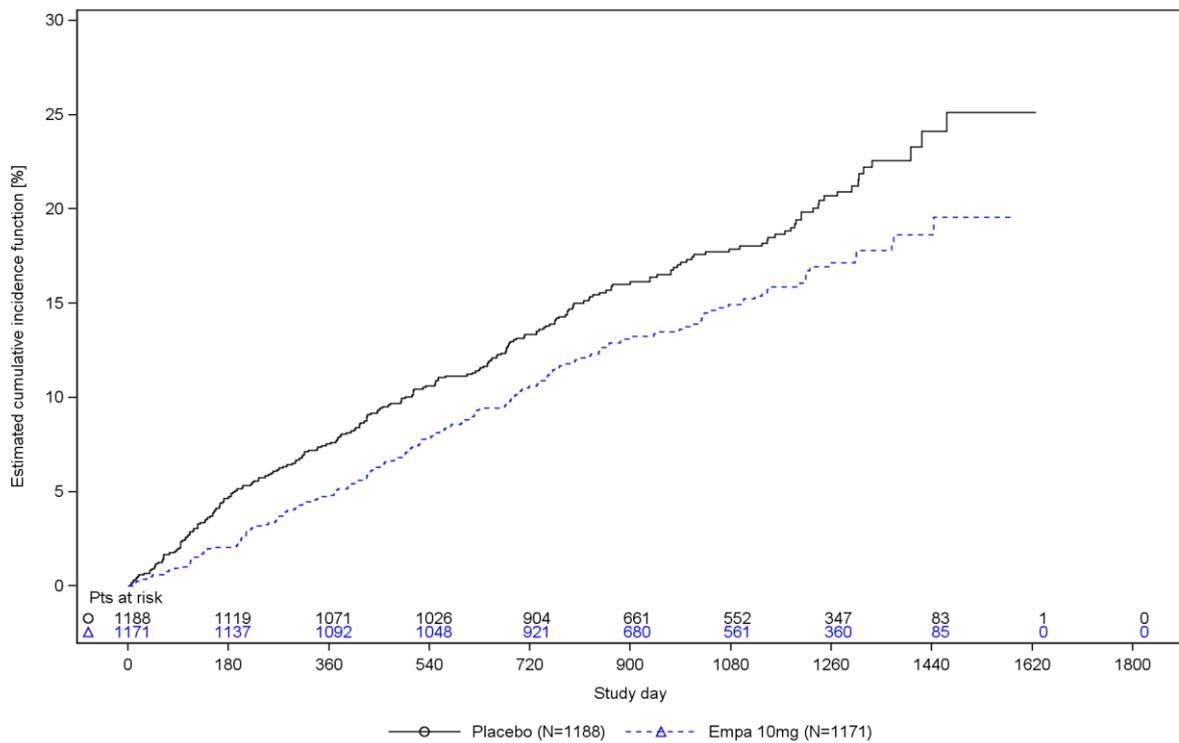


Figure R.4.1.1.3.1: 1 Time to first occurrence of an adjudicated major cardiovascular event, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Adjudicated major cardiovascular events are defined as adjudicated CV death, adjudicated fatal or non-fatal myocardial infarction (excluding silent MIs), adjudicated stroke or adjudicated hospitalization for heart failure.

Abbildung 38: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

4.3.1.3.2.1.2.3 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
EMPA-REG OUTCOME ^a	<p><u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse) <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, BMI zu Studienbeginn, eGFR zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Behandlung (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [141]).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).	
BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin	

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

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

Tabelle 4-75: 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
EMPA-REG OUTCOME						
Hospitalisierung jeglicher Ursache	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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.

In den Analysen zu „Gesamthospitalisierungen“ zeigt sich in der relevanten Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Für die Operationalisierung *Hospitalisierung jeglicher Ursache* lässt sich eine relative Risikoreduktion um 17% (HR [95%-KI]: 0,83 [0,73;

0,94]) und für *Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)* um 25% (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,87]) beobachten (siehe Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPA-REG Outcome (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
1.188	537 (45,2)	22,37	1.171	471 (40,2)	18,34	0,83 [0,73; 0,94]	0,0036
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							
1.188	537 (45,2) 1.160 ^f	34,55	1.171	471 (40,2) 909 ^f	26,96	0,75 [0,66; 0,87] ^e	<0,0001
<p>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. an dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert. c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko. d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert zu Studienbeginn und Region (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). e: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, BMI zu Studienbeginn, eGFR zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Behandlung. f: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre</p>							

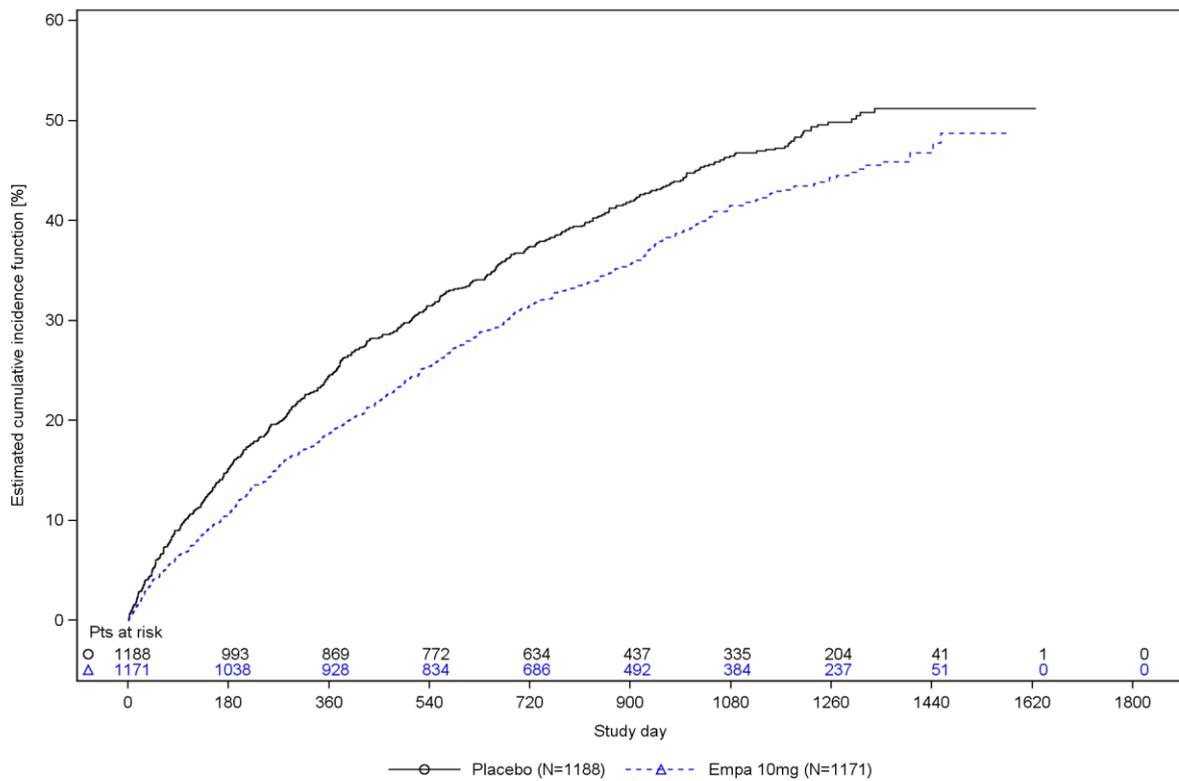


Figure R.4.1.1.3.6: 1 Time to first occurrence of all-cause hospitalization, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 39: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)– EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

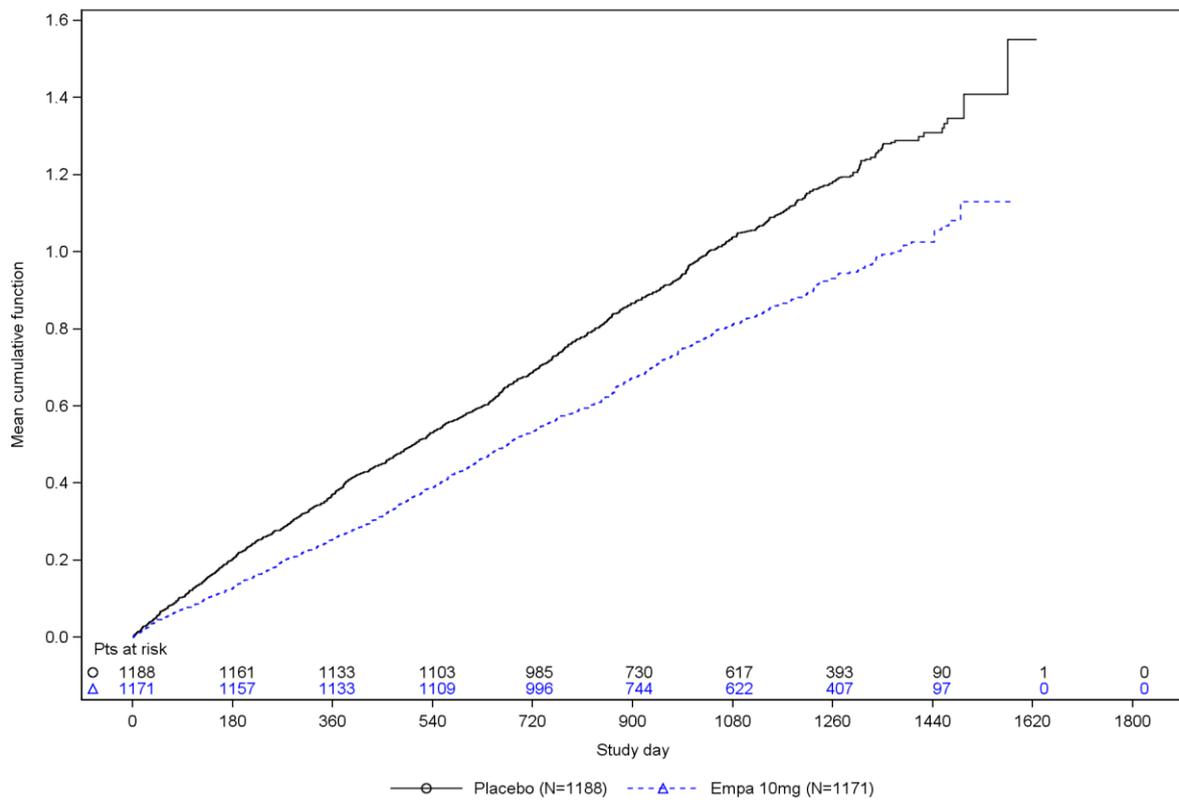


Figure R.4.1.1.3.7: 1 Occurrence of all-cause hospitalization (first and recurrent), mean cumulative function - RS
 Analyses are based on 1245.25 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 40: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

4.3.1.3.2.1.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand – EMPA-REG OUTCOME

In der Studie EMPA-REG OUTCOME wurden Endpunkte zur Lebensqualität und Gesundheitszustand nicht unmittelbar erhoben.

4.3.1.3.2.1.4 Nebenwirkungen – EMPA-REG OUTCOME

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Endpunkten zu Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
EMPA-REG OUTCOME ^a	<p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</u></p> <p><u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u></p> <p>UE waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, inklusive 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 (inklusive abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, mit oder ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p><u>Gesamtrate SUE</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (d.h. nicht lebensbedrohlich waren oder zu einer Hospitalisierung führten, jedoch den Patienten gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung eines der oben genannte Ereignisse nötig machten). <p><u>Gesamtrate schwerer UE</u></p> <p>Jegliche UE, die vom Prüfarzt als „schwer“ eingestuft worden sind (definiert als Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben).</p> <p><u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u></p> <p>Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>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).</p> <p><u>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u></p> <p>Die oben genannten Gesamtraten bezüglich UE, SUE und schweren UE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden Ereignisse der Systemorganklassen (SOC) „Herzerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen.</p> <p><u>UE-Konzepte^b</u></p> <p><u>AESI / Spezifische UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die zur Amputation an den unteren Extremitäten führen (UE)^c • Leberschaden (narrow Sub SMQ) • Diabetische Ketoazidose (BICMQ)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien (BICMQ) • Harnwegsinfektionen (narrow BICMQ) • Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ) Genitalinfektionen (BICMQ) • Knochenbrüche (BICMQ) • Volumenmangel (BICMQ) • Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) • Gicht (PT Gicht, PT Gicht arthritis, PT Gicht tophus) • Hyperkaliämie (PT Kalium im Blut erhöht, PT Hyperkaliämie) • Schwere Hypoglykämien (gemäß Prüfarzt) <p>Im Abschnitt zu UE-Konzepten werden die Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inklusive 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.</p> <p><u>UE nach SOC bzw. PT</u></p> <p>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.</p> <p>Im diesbezüglichen Abschnitt werden die Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schwere und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Berichtet werden alle UE, die ab der ersten Dosis bis zum individuellen Studienende aufgetreten sind.</p> <p>Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des MedDRA v18.0.</p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels der Effektmaße RR und OR sowie über die RD und zugehörige Konfidenzintervalle (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>b: Die Auswahl der AESI/Spezifischen UE basiert auf den in der Studie EMPA-KIDNEY präspezifizierten AESI/Spezifischen UE. Anders als in der Studie EMPA-KIDNEY wurden in den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved Ereignisse hinsichtlich <i>symptomatischer</i> Dehydratationen nicht explizit abgefragt und daher nicht systematisch erfasst. Ereignisse zu Dehydratationen sind vom BICMQ Volumenmangel umfasst.</p> <p>c: UE, die zu einer Amputation der unteren Extremitäten führen, wurden in EMPA-REG OUTCOME im Gegensatz zu den anderen Studien EMPA-KIDNEY und EMPEROR nicht direkt systematisch auf einer speziellen Prüfbogenseite („eCRF-page“) erhoben, da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine Bedenken zu einem erhöhten Risiko für diese durch UE ausgelösten Maßnahmen bestanden. Bei Amputationen handelt es sich um Maßnahmen, die durch eine UE ausgelöst werden, aber nicht automatisch auf der UE Prüfbogenseite dokumentiert werden. Im Nachhinein wurde eine systematische Suche durchgeführt und Fälle von Amputationen der unteren Extremitäten identifiziert, manuell kategorisiert und die Ergebnisse publiziert [171] (Ref Inzucchi et al. 2018). Es liegen keine detaillierten Analysen über</p>	

Studie	Operationalisierung
	den Schweregrad der UE, die zu einer Amputation führten aus dem systematischen Review vor.
	AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); BICMQ: BI-customised MedDRA query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eCRF: Elektronischer Case Report Form; 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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPA-REG OUTCOME						
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die 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.

4.3.1.3.2.1.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie traten im Empagliflozin-Arm insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo.

Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Auswertungen der *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* (RR [95%-KI]: 0,97 [0,95; <1,00]), für die *Gesamtrate SUE* (RR [95%-KI]: 0,88 [0,81; 0,95]) und für die *Gesamtrate schwerer UE* (RR [95%-KI]: 0,87 [0,77; 0,98]). Die Auswertung der *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* erreicht knapp keine statistische Signifikanz.

Für die übrigen Auswertungen zu „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ inklusive der *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten (Tabelle 4-79). Die dem Abbruch zugrundeliegenden SOC und PT sind deskriptiv in Tabelle 4-80 dargestellt. Es werden Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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 Schweregrades							
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades							
1.188	1.121 (94,4)	1.171	1.093 (93,3)	0,99 [0,97;1,01]	0,84 (0,60; 1,17)	-0,01 [-0,03;0,01]	0,3018
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
1.188	1.107 (93,2)	1.171	1.063 (90,8)	0,97 [0,95;<1,00]	0,72 [0,53; 0,97]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,0315

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

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate SUE							
1.188	627 (52,8)	1.171	543 (46,4)	0,88 [0,81; 0,95]	0,77 [0,66; 0,91]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,0019
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
1.188	504 (42,4)	1.171	451 (38,5)	0,91 [0,82; >1,00]	0,85 [0,72; 1,00]	-0,04 [-0,08; 0,00]	0,0531
Schwere UE							
Gesamtrate schwerer UE							
1.188	405 (34,1)	1.171	346 (29,5)	0,87 [0,77; 0,98]	0,81 [0,68; 0,96]	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,0179
Gesamtrate schwerer UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
1.188	324 (27,3)	1.171	288 (24,6)	0,90 [0,79; 1,03]	0,87 [0,72; 1,05]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1378
UE, die zum Therapieabbruch führten							
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten							
1.188	273 (23,0)	1.171	244 (20,8)	0,91 [0,78; 1,06]	0,88 [0,73; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2084
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. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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 4-80: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term aus EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG Outcome	Placebo	Empagliflozin
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term ^a		
Anzahl Patienten, N	1.188	1.171
UE, die zum Therapieabbruch führten	273 (23,0)	244 (20,8)

EMPA-REG Outcome	Placebo	Empagliflozin
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term^a		
Herzerkrankungen	68 (5,7)	38 (3,2)
Myokardinfarkt	14 (1,2)	11 (0,9)
Akuter Myokardinfarkt	12 (1,0)	6 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (3,7)	47 (4,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (1,3)	32 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	32 (2,7)	29 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (1,9)	31 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (2,1)	16 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (1,6)	19 (1,6)
Gefäßerkrankungen	17 (1,4)	7 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (1,3)	7 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (0,9)	13 (1,1)
Untersuchungen	12 (1,0)	8 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	12 (1,0)	7 (0,6)
a: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

4.3.1.3.2.1.4.2 UE-Konzepte

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit *statistisch signifikantem Unterschied* zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse *jedlichen Schweregrades* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive schweren UE und statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

In den Auswertungen zu UE-Konzepten zeigen sich signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin für akutes Nierenversagen (SMQ), Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) und Hypoglykämien (BIcMQ) (SUE). Für Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) zeigt sich ein Nachteil im Empagliflozin-Arm gegenüber dem Vergleichsarm. Insgesamt waren hiervon jedoch in jedem Behandlungsarm lediglich ein geringer Anteil der Patienten betroffen (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu UE-Konzepten aus EMPA-REG OUTCOME - (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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 / Spezifische UE							
Akutes Nierenversagen (SMQ) (UE)							
1.188	132 (11,1)	1.171	99 (8,5)	0,76 [0,59; 0,97]	0,74 [0,56; 0,97]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0299
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)							
1.188	71 (6,0)	1.171	33 (2,8)	0,47 [0,31; 0,71]	0,46 [0,30; 0,70]	-0,03 [-0,05; -0,02]	0,0002
Genitalinfektionen (BIcMQ) (UE)							
1.188	22 (1,9)	1.171	57 (4,9)	2,63 [1,62; 4,27]	2,71 [1,65; 4,47]	0,03 [0,02; 0,04]	<0,0001
Hypoglykämien (BIcMQ) (SUE)							
1.188	16 (1,3)	1.171	6 (0,5)	0,38 [0,15; 0,97]	0,38 [0,15; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0350
Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive 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: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); BIcMQ: BI-customised MedDRA query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)							

4.3.1.3.2.1.4.3 UE nach SOC und PT

Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit *statistisch signifikantem Unterschied* zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse *jeglichen Schweregrades* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive schweren UE und statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, für die eine Risikoreduktion sowohl für UE jeglichen Schweregrades als auch für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zugunsten Empagliflozin zu sehen ist, sind auch für die zugehörigen PT Hyperglykämie (UE und SUE), Diabetes mellitus ungenügend eingestellt (UE), Hyperkaliämie (UE), Diabetes mellitus (UE), Hypomagnesiämie (UE), Hypertriglyzeridämie (UE) und Hypokaliämie (UE) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin zu beobachten.

Auch für die SOC Herzerkrankungen zeigen sich übergeordnet signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin für UE und SUE, wie auch für die zugehörigen PT Stauungsinsuffizienz (UE und SUE), koronare Herzerkrankung (UE und SUE), Linksschenkelblock (UE) und ventrikuläre Tachykardie (UE) signifikante Vorteile von Empagliflozin.

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege zeigen sich übergeordnet für UE, wie auch in den zugehörigen PT Nierenversagen (UE) signifikante Ereignisreduktionen im Empagliflozin-Arm.

Auch für die SOC Untersuchungen (UE) sowie die zugehörigen PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE) und Harnsäure im Blut erhöht (UE) zeigen sich signifikante positive Effekte zugunsten von Empagliflozin.

Darüber hinaus zeigen sich signifikant positive Effekte zugunsten von Empagliflozin für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE) sowie die zugehörigen PT Periphere Ödeme (UE), Ödeme (UE) und periphere Schwellung (UE), die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE) sowie die zugehörigen PT Dyspnoe (UE) und Schlafapnoe-Syndrom (UE), die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE und SUE) sowie dem PT Hypertonie (UE) aus der SOC Gefäßerkrankungen.

Weitere signifikante Vorteile, traten für die Ereignisse aus dem PT Anämie (UE) auf, sowie für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE) und den zugehörigen PT Vertigo (UE), für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE), sowie für Ereignisse der PT Obstipation (UE), Dyspepsie (UE) und Stenose der Arteria carotis (UE).

Für die PT Dysurie (UE), Polyurie (UE) und Balanoposthitis (UE) liegen Nachteile von Empagliflozin gegenüber Placebo vor, allerdings traten diese jeweils nur bei einer geringen Anzahl von Patienten auf.

Zusammenfassend zeigt sich ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-erkrankungsbezogene Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf PT-

Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen (siehe Tabelle 4-82).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)							
1.188	724 (60,9)	1.171	636 (54,3)	0,89 [0,83; 0,96]	0,76 [0,65; 0,90]	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0011
PT Hyperglykämie (UE)							
1.188	256 (21,5)	1.171	142 (12,1)	0,56 [0,47; 0,68]	0,50 [0,40; 0,63]	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,0001
PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt (UE)							
1.188	63 (5,3)	1.171	38 (3,2)	0,61 [0,41; 0,91]	0,60 [0,40; 0,90]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0136
PT Hyperkaliämie (UE)							
1.188	56 (4,7)	1.171	26 (2,2)	0,47 [0,30; 0,74]	0,46 [0,29; 0,74]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0009
PT Diabetes mellitus (UE)							
1.188	43 (3,6)	1.171	19 (1,6)	0,45 [0,26; 0,76]	0,44 [0,25; 0,76]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0024
PT Hypomagnesiämie (UE)							
1.188	32 (2,7)	1.171	14 (1,2)	0,44 [0,24; 0,83]	0,44 [0,23; 0,82]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0085
PT Hypertriglyceridämie (UE)							
1.188	27 (2,3)	1.171	9 (0,8)	0,34 [0,16; 0,72]	0,33 [0,16; 0,71]	-0,02 [-0,02; -0,01]	0,0029
PT Hypokaliämie (UE)							
1.188	22 (1,9)	1.171	10 (0,9)	0,46 [0,22; 0,97]	0,46 [0,22; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0362

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)							
1.188	60 (5,1)	1.171	35 (3,0)	0,59 [0,39; 0,89]	0,58 [0,38; 0,89]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0109
PT Hyperglykämie (SUE)							
1.188	13 (1,1)	1.171	3 (0,3)	0,23 [0,07; 0,82]	0,23 [0,07; 0,82]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0132
SOC Herzerkrankungen							
SOC Herzerkrankungen (UE)							
1.188	398 (33,5)	1.171	296 (25,3)	0,75 [0,66; 0,86]	0,67 [0,56; 0,80]	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,0001
PT Stauungsinsuffizienz (UE)							
1.188	43 (3,6)	1.171	23 (2,0)	0,54 [0,33; 0,89]	0,53 [0,32; 0,89]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0148
PT Koronare Herzerkrankung (UE)							
1.188	34 (2,9)	1.171	19 (1,6)	0,57 [0,33; 0,99]	0,56 [0,32; 0,99]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0423
PT Linksschenkelblock (UE)							
1.188	13 (1,1)	1.171	3 (0,3)	0,23 [0,07; 0,82]	0,23 [0,07; 0,82]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0132
PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)							
1.188	12 (1,0)	1.171	2 (0,2)	0,17 [0,04; 0,75]	0,17 [0,04; 0,75]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0080
SOC Herzerkrankungen (SUE)							
1.188	270 (22,7)	1.171	204 (17,4)	0,77 [0,65; 0,90]	0,72 [0,59; 0,88]	-0,05 [-0,09; -0,02]	0,0013
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)							
1.188	43 (3,6)	1.171	23 (2,0)	0,54 [0,33; 0,89]	0,53 [0,32; 0,89]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0148
PT Koronare Herzerkrankung (SUE)							
1.188	31 (2,6)	1.171	15 (1,3)	0,49 [0,27; 0,90]	0,48 [0,26; 0,90]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0196

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE)							
1.188	353 (29,7)	1.171	296 (25,3)	0,85 [0,75; 0,97]	0,80 [0,67; 0,96]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,0158
PT Nierenversagen (UE)							
1.188	43 (3,6)	1.171	19 (1,6)	0,45 [0,26; 0,76]	0,44 [0,25; 0,76]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0024
PT Dysurie (UE)							
1.188	5 (0,4)	1.171	20 (1,7)	4,06 [1,53; 10,78]	4,11 [1,54; 10,99]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0023
PT Polyurie (UE)							
1.188	6 (0,5)	1.171	18 (1,5)	3,04 [1,21; 7,64]	3,08 [1,22; 7,78]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0125
SOC Untersuchungen							
SOC Untersuchungen (UE)							
1.188	347 (29,2)	1.171	291 (24,9)	0,85 [0,74; 0,97]	0,80 [0,67; 0,96]	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,0172
PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)							
1.188	41 (3,5)	1.171	18 (1,5)	0,45 [0,26; 0,77]	0,44 [0,25; 0,76]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0029
PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)							
1.188	18 (1,5)	1.171	5 (0,4)	0,28 [0,10; 0,76]	0,28 [0,10; 0,75]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0072
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)							
1.188	333 (28,0)	1.171	260 (22,2)	0,79 [0,69; 0,91]	0,73 [0,61; 0,88]	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,0011
PT Periphere Ödeme (UE)							
1.188	110 (9,3)	1.171	59 (5,0)	0,54 [0,40; 0,74]	0,52 [0,37; 0,72]	-0,04 [-0,06; -0,02]	<0,0001

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
PT Ödeme (UE)							
1.188	22 (1,9)	1.171	7 (0,6)	0,32 [0,14; 0,75]	0,32 [0,14; 0,75]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0057
PT Periphere Schwellung (UE)							
1.188	20 (1,7)	1.171	9 (0,8)	0,46 [0,21; <1,00]	0,45 [0,21; 1,00]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0438
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums							
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)							
1.188	275 (23,1)	1.171	203 (17,3)	0,75 [0,64; 0,88]	0,70 [0,57; 0,85]	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0004
PT Dyspnoe (UE)							
1.188	68 (5,7)	1.171	35 (3,0)	0,52 [0,35; 0,78]	0,51 [0,33; 0,77]	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0012
PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)							
1.188	18 (1,5)	1.171	5 (0,4)	0,28 [0,10; 0,76]	0,28 [0,10; 0,75]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0072
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)							
1.188	234 (19,7)	1.171	192 (16,4)	0,83 [0,70; 0,99]	0,80 [0,65; 0,99]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0372
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)							
1.188	27 (2,3)	1.171	14 (1,2)	0,53 [0,28; <1,00]	0,52 [0,27; 1,00]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0453
SOC Gefäßerkrankungen							
PT Hypertonie (UE)							
1.188	145 (12,2)	1.171	109 (9,3)	0,76 [0,60; 0,96]	0,74 [0,57; 0,96]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0232
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
PT Anämie (UE)							
1.188	97 (8,2)	1.171	60 (5,1)	0,63 [0,46; 0,86]	0,61 [0,44; 0,85]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0030

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)							
1.188	84 (7,1)	1.171	57 (4,9)	0,69 [0,50; 0,95]	0,67 [0,48; 0,95]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0240
PT Vertigo (UE)							
1.188	41 (3,5)	1.171	22 (1,9)	0,54 [0,33; 0,91]	0,54 [0,32; 0,90]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0179
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Obstipation (UE)							
1.188	79 (6,6)	1.171	51 (4,4)	0,65 [0,46; 0,92]	0,64 [0,45; 0,92]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0146
PT Dyspepsie (UE)							
1.188	36 (3,0)	1.171	18 (1,5)	0,51 [0,29; 0,89]	0,50 [0,28; 0,88]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0153
SOC Leber- und Gallenerkrankungen							
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE)							
1.188	64 (5,4)	1.171	38 (3,2)	0,60 [0,41; 0,89]	0,59 [0,39; 0,89]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0105
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
PT Stenose der Arteria carotis (UE)							
1.188	16 (1,3)	1.171	6 (0,5)	0,38 [0,15; 0,97]	0,38 [0,15; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0350
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
PT Balanoposthitis (UE)							
1.188	2 (0,2)	1.171	14 (1,2)	7,10 [1,62; 31,18]	7,18 [1,63; 31,64]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0024

Endpunkt – Studie EMPA-REG OUTCOME							
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
<p>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.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>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.</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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)</p>							

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – RCT – EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)

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 EMPA-REG OUTCOME ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-83 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt.

Für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) werden die Ergebnisse in den jeweiligen Abschnitten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2ff) 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 4.3.1.3.2.2.3 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. Progression der Nierenerkrankung) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern zusammenfassend für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal diskutiert (Abschnitt 4.3.1.3.2.2.3). Ähnliches gilt für Auswertungen zu unterschiedlichen Operationalisierungen eines Endpunkts, für die die Interpretation entsprechend auf Endpunkt-Ebene vorgenommen wird.

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

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie EMPA-REG OUTCOME

Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-REG OUTCOME

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität												
Gesamt mortalität												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Renaler Tod												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität												
Renale Morbidität												
Progression der Nierenerkrankung^{c,d} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression der Nierenerkrankung^d (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)												
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Akute Nierenschädigung												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität												
Progression der Nierenerkrankung ^d mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Progression der Nierenerkrankung ^d mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR ^d $< 10/15$ ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR ^d $< 10/15$ ml/min/1,73 m ²												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kardiovaskuläre Morbidität												
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myokardinfarkt												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schlaganfall												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamthospitalisierungen												
Hospitalisierung jeglicher Ursache												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nebenwirkungen												
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse												
UE jeglichen Schweregrades												
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
Gesamtrate SUE												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE, die zum Therapieabbruch führten												
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE-Konzepte												
AESI/Spezifische UE												
Akutes Nierenversagen (SMQ) (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genitalinfektionen (BicMQ) (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypoglykämien (BicMQ) (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
UE nach SOC und PT												
UE jeglichen Schweregrades, SUE												
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hyperglykämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hyperkaliämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Diabetes mellitus (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hypomagnesiämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hypertriglyzeridämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hypokalämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Hyperglykämie (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Herzerkrankungen (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Stauungsinsuffizienz (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Koronare Herzerkrankung (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Linksschenkelblock (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Herzerkrankungen (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Koronare Herzerkrankung (SUE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Nierenversagen (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Dysurie (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Polyurie (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOC Untersuchungen (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Periphere Ödeme (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Ödeme (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Periphere Schwellung (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Dyspnoe (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Gefäßerkrankungen												
PT Hypertonie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PT Anämie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Vertigo (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
PT Obstipation (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Dyspepsie (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen des Nervensystems												
PT Stenose der Arteria carotis (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
PT Balanoposthitis (UE)												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Cut-off </≥ 45 ml/min/1,73 m², da eine eGFR <30 ml/min/1,73 m² ein Ausschlussgrund zur Teilnahme an der Studie war.</p> <p>b: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten/ARNi</p> <p>c: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%</p> <p>d: unter Verwendung des Schwellenwerts von <10 ml/min/1,73 m² für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BICMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)</p>												

4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-REG OUTCOME

In Tabelle 4-84 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Studie EMPA REG Outcome dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Hinweis zur Darstellung der Interaktions-p-Werte für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen:

Es werden ausschließlich die Endpunkte zu UE-Konzepten, sowie zu UE nach SOC und PT dargestellt, für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2.1.4.2 sowie 4.3.1.3.2.1.4.3). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE-Konzepten.

Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-REG OUTCOME

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²);	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität												
Gesamtmortalität												
0,4907	0,0367	0,2805	0,5736	0,4719	0,0979	0,1731	0,2761	0,2935	0,0875	0,3665	0,4563	0,3262
Kardiovaskulärer Tod												
0,9964	0,2236	0,3029	0,7393	0,1561	0,1931	0,2152	0,6331	0,0280	0,4924	0,7464	0,7772	0,8124
Renaler Tod												
n.b. ^h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Morbidität												
Renale Morbidität												
Progression der Nierenerkrankung^{cd} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)												
0,7396	0,7159	0,4007	0,9239	0,7010	0,5588	0,3714	0,3452	0,0510	0,4876	0,9647	0,3086	0,6289
Progression der Nierenerkrankung^d (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)												
0,7695	0,9629	0,7262	0,1493	0,3632	0,4563	0,0826	0,6570	0,6054	0,4691	0,9398	0,5954	0,5383
Nierenversagen (kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)												
0,6638	0,7586	n.b.	0,4241	n.b.	0,2889	0,3421	0,4367	0,9932	0,6225	0,6423	0,4875	0,2129
Akute Nierenschädigung												
0,9353	0,9240	0,5149	0,3121	0,3883	0,7296	0,5347	0,6239	0,5445	0,5316	0,4358	0,0870	0,0853
Weitere kombinierte Endpunkte zur renalen Morbidität												
Progression der Nierenerkrankung ^d mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR												
0,7336	0,2880	0,9942	0,2864	0,3378	0,4646	0,7380	0,5167	0,4529	0,8836	0,8319	0,2452	0,9670
Progression der Nierenerkrankung ^d mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR												
0,6760	0,3433	0,7719	0,3248	0,2862	0,2386	0,1715	0,2717	0,8425	0,2601	0,9037	0,3285	0,1593

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR ^d <10/15 ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod												
0,2913	0,7573	n.b.	0,6312	n.b.	0,1790	0,4755	0,5438	0,8683	0,3775	0,9438	0,5413	0,2827
Kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR ^d <10/15 ml/min/1,73 m ²												
0,6587	0,7633	n.b.	0,4281	n.b.	0,2920	0,3451	0,4451	0,9949	0,6349	0,6426	0,4846	0,2139
Kardiovaskuläre Morbidität												
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz												
0,8729	0,6123	0,1383	0,0947	0,2403	0,0312	0,7972	0,8784	0,8612	0,6780	0,5988	0,9373	0,0712
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)												
0,9511	0,7275	0,1430	0,0532	0,2497	0,0312	0,3367	0,8528	0,6217	0,4199	0,9625	0,6344	0,1883
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)												
0,2234	0,8330	0,2215	0,7585	0,2640	0,1907	0,6363	0,8502	0,2685	0,7385	0,7633	0,6179	0,8118
Myokardinfarkt												
0,2402	0,3357	0,6995	0,3840	0,1653	0,7271	0,0415	0,9115	0,7238	0,5307	0,6078	0,7856	0,2247
Schlaganfall												
0,3441	0,7603	0,0529	0,8516	0,8718	0,4654	0,8968	0,9168	0,7267	0,4552	0,5165	0,4230	0,8597
Gesamthospitalisierungen												
Hospitalisierung jeglicher Ursache												
0,7983	0,9630	0,0944	0,5499	0,7708	0,5352	0,0291	0,8259	0,1368	0,8058	0,5787	0,1567	0,7884

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)												
0,6043	0,4710	0,9777	0,2125	0,7513	0,1247	0,0013	0,8369	0,2018	0,8939	0,8108	0,0534	0,7302
Nebenwirkungen												
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse												
UE jeglichen Schweregrades												
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades												
0,1331	0,0532	0,4908	0,2833	0,5475	0,4380	0,3206	0,2802	0,6435	0,4863	0,7220	0,8081	0,3280
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse												
0,0791	0,0168	0,6699	0,2216	0,8279	0,8126	0,5539	0,3936	0,4721	0,8270	0,9168	0,8573	0,5006
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
Gesamtrate SUE												
0,6012	0,7262	0,2871	0,7978	0,2380	0,3308	0,3015	0,7298	0,6798	0,3003	0,2025	0,0519	0,8628
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse												
0,5751	0,7466	0,3632	0,4280	0,4396	0,6988	0,1761	0,6729	0,2420	0,7862	0,0604	0,0412	0,8365
UE, die zum Therapieabbruch führten												
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten												
0,6846	0,7123	0,5809	0,5950	0,3927	0,6237	0,4762	0,3674	0,6283	0,5901	0,0811	0,1490	0,2423

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
UE-Konzepte												
AESI/Spezifische UE												
Akutes Nierenversagen (SMQ) (UE)												
0,5580	0,4771	0,7605	0,6531	0,6679	0,6247	0,4900	0,8236	0,3431	0,8820	0,8456	0,4052	0,4144
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)												
0,1025	0,5731	0,8146	0,9881	0,6279	0,6318	0,4907	0,7070	0,5617	0,9362	0,3558	0,7693	0,2484
Genitalinfektionen (BICMQ) (UE)												
0,4615	0,2538	0,7709	0,3863	0,9592	0,4936	0,5653	0,5105	0,6391	0,5303	0,8136	0,6604	0,4123
Hypoglykämien (BICMQ) (SUE)												
0,8933	0,1624	n.b.	0,8894	0,8752	0,5306	0,6307	0,9913	0,4360	0,1401	0,6512	0,6970	0,5216
UE nach SOC und PT												
UE jeglichen Schweregrades, SUE												
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)												
0,1084	0,3021	0,9929	0,1487	0,2101	0,6639	0,8037	0,0841	0,4766	0,9660	0,0675	0,0964	0,2462
PT Hyperglykämie (UE)												
0,9248	0,0950	0,6813	0,7543	0,7494	0,4818	0,4377	0,0408	0,7788	0,1021	0,0493	0,7193	0,7395
PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt (UE)												
0,2655	0,1541	0,2570	0,7471	0,2206	0,0583	0,5927	0,9202	0,2847	0,4833	0,1589	0,1051	0,4808

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Hyperkaliämie (UE)												
0,5105	0,5415	0,4637	0,6999	0,7088	0,7177	0,5795	0,6666	0,7758	0,7977	0,2847	0,3267	0,4012
PT Diabetes mellitus (UE)												
0,8482	0,1513	0,4563	0,4233	0,8166	0,9160	0,3795	0,1926	0,8885	0,1546	0,7026	0,8054	0,7969
PT Hypomagnesiämie (UE)												
0,1751	0,3647	0,4320	0,6389	0,3764	0,8705	0,8920	0,7029	0,4177	0,3352	0,0925	0,2105	0,2297
PT Hypertriglyzeridämie (UE)												
0,1244	0,2620	0,9961	0,6619	0,5610	0,9294	0,4181	0,4090	0,5334	0,4177	0,5769	0,1557	0,4091
PT Hypokalämie (UE)												
0,6974	0,4502	0,9312	0,1012	0,3316	0,7052	0,9447	0,3518	0,5180	0,5002	0,6178	0,8450	0,6450
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)												
0,3688	0,5571	0,0755	0,6002	0,8660	0,0132	0,3968	0,5544	0,1891	0,1890	0,7712	0,4830	0,8372
PT Hyperglykämie (SUE)												
0,8963	0,3619	0,7417	0,4877	n.b.	0,7498	0,8455	0,8743	0,7716	0,8636	0,5060	0,9137	n.b.
SOC Herzerkrankungen (UE)												
0,1218	0,7981	0,2572	0,1741	0,3573	0,3255	0,5301	0,8605	0,2356	0,0520	0,1382	0,8922	0,5298
PT Stauungsinsuffizienz (UE)												
0,0347	0,0561	0,4493	0,5178	0,9852	0,4867	0,2239	0,0412	0,7896	0,2726	0,3859	0,6082	0,6925

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Koronare Herzerkrankung (UE)												
0,7643	0,7888	0,9780	0,3540	0,0197	0,4180	0,1586	0,4417	0,7783	0,5334	0,1367	0,9169	0,1349
PT Linksschenkelblock (UE)												
0,6875	0,8245	n.b.	n.b.	n.b.	0,4545	0,4891	0,2665	n.b.	0,8636	0,6293	n.b.	n.b.
PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)												
0,8165	0,9714	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,7872	0,0434	n.b.	0,0220	0,6082	0,6430	n.b.
SOC Herzerkrankungen (SUE)												
0,0164	0,8227	0,4845	0,1316	0,2943	0,0689	0,3596	0,7157	0,5126	0,2663	0,9492	0,8143	0,4953
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)												
0,0347	0,0561	0,4493	0,5178	0,9852	0,4867	0,2239	0,0412	0,7896	0,2726	0,3859	0,6082	0,6925
PT Koronare Herzerkrankung (SUE)												
0,8628	0,3412	0,7004	0,3639	0,0519	0,6450	0,1670	0,5235	0,6153	0,9692	0,0659	0,6860	0,3957
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE)												
0,4460	0,1032	0,2939	0,3476	0,6835	0,3637	0,5372	0,1087	0,0848	0,1610	0,4599	0,7942	0,9523
PT Nierenversagen (UE)												
0,4470	0,9692	0,7014	0,2356	0,3381	0,6535	0,4147	0,9627	0,7179	0,7191	0,9030	0,4199	0,9411
PT Dysurie (UE)												
0,3988	0,1338	n.b.	0,2598	0,6024	0,7878	0,8821	0,0625	0,4980	0,8062	0,4244	0,4015	0,2826

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Polyurie (UE)												
0,6687	0,3598	n.b.	0,3069	0,3424	0,1824	0,9808	0,7164	0,2979	0,1124	0,6929	0,0637	0,0675
SOC Untersuchungen (UE)												
0,1870	0,7475	0,9955	0,8790	0,6734	0,9846	0,4402	0,6252	0,1854	0,2826	0,4596	0,9300	0,3550
PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)												
0,0965	0,1513	0,7125	0,9099	0,7615	0,0685	0,6561	0,3315	0,6083	0,8259	0,4621	0,9912	0,4384
PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)												
0,6583	0,3365	n.b.	0,7068	0,3001	0,1550	0,4361	0,4545	0,8958	0,4636	0,8940	0,5872	0,9407
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)												
0,9336	0,0776	0,5349	0,8390	0,8859	0,2556	0,6473	0,6153	0,1278	0,5177	0,7938	0,5712	0,0600
PT Periphere Ödeme (UE)												
0,8461	0,1652	0,4005	0,0890	0,2107	0,0752	0,0166	0,5007	0,1282	0,2880	0,1919	0,9742	0,6630
PT Ödeme (UE)												
0,1346	0,8112	0,9986	0,2074	0,9689	0,9892	0,9757	0,7600	0,0938	0,2054	0,0639	0,5694	0,9596
PT Periphere Schwellung (UE)												
0,5574	0,9415	0,2473	0,0225	0,1968	0,0101	0,3933	0,3985	0,6631	0,1483	0,3790	0,0742	0,1411
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)												
0,1622	0,9540	0,1440	0,0247	0,1873	0,0430	0,2244	0,6623	0,6206	0,7606	0,7879	0,6900	0,3991

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Dyspnoe (UE)												
0,1257	0,4867	0,6830	0,5324	0,4259	0,0480	0,5355	0,8181	0,1217	0,2510	0,7262	0,8856	0,1088
PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)												
0,3110	0,3365	0,8596	0,8337	0,3892	0,3347	0,2729	0,6064	0,5518	0,4475	0,9660	0,7450	0,5323
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)												
0,2174	0,0174	0,6518	0,7405	0,4321	0,7027	0,3174	0,7749	0,5197	0,9181	0,6948	0,4102	0,6839
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)												
0,8651	0,8170	0,6028	0,6207	0,0241	0,2778	0,5298	0,8319	0,9970	0,3168	0,4563	0,1677	0,1762
SOC Gefäßerkrankungen												
PT Hypertonie (UE)												
0,4142	0,2813	0,6860	0,7163	0,8939	0,6970	0,5169	0,2658	0,9579	0,9035	0,6616	0,5160	0,7240
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PT Anämie (UE)												
0,6571	0,6549	0,1692	0,3893	0,0074	0,7622	0,4686	0,5915	0,9897	0,4839	0,3034	0,8520	0,4668
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)												
0,9873	0,7412	0,1787	0,3233	0,7751	0,1262	0,2085	0,6619	0,0044	0,2045	0,3283	0,5714	0,0633
PT Vertigo (UE)												
0,9174	0,9795	0,4966	0,1673	0,1191	0,3833	0,3795	0,2815	0,0227	0,1602	0,6386	0,4901	0,1520

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
PT Obstipation (UE)												
0,3696	0,6027	0,1651	0,5774	0,9613	0,7200	0,2504	0,9233	0,3720	0,4852	0,5890	0,4034	0,5363
PT Dyspepsie (UE)												
0,6142	0,4643	0,9294	0,5218	0,8986	0,9355	0,5287	0,2228	0,7666	0,0336	0,3779	0,6909	0,3372
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE)												
0,1227	0,2070	0,6878	0,2446	0,1689	0,8873	0,7516	0,9437	0,1584	0,8709	0,2265	0,7534	0,0172
SOC Erkrankungen des Nervensystems												
PT Stenose der Arteria carotis (UE)												
0,5619	0,8363	0,3243	0,7194	0,4655	0,1088	0,9069	0,4940	0,3269	0,4587	0,5013	0,5160	0,6741
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
PT Balanoposthitis (UE)												
n.b.	0,3472	n.b.	0,7408	n.b.	0,6656	0,3579	0,0521	n.b.	0,0536	0,3494	0,7132	n.b.
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Cut-off <math>\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>, da eine eGFR <math>< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> ein Ausschlussgrund zur Teilnahme an der Studie war.</p> <p>b: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten/ARNi</p> <p>c: kontinuierliche Nierenersatztherapie oder renaler Tod oder anhaltende eGFR <math>< 10/15 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$</p> <p>d: unter Verwendung des Schwellenwerts von <math>< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR <math>< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> zu Studienbeginn bzw. <math>< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> für Patienten mit einer eGFR $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> zu Studienbeginn$</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); AT1: Angiotensin I; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle</p>												

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

Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Herzinsuffizienz in der Anamnese	eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²) ^a	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^b	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Analogskala; g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; ; n.b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)												

4.3.1.3.2.2.1 Mortalität – EMPA-REG OUTCOME

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskuläre Mortalität“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden in Tabelle 4-85 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Mortalität							
Gesamtmortalität							
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0367
Männlich	864	108 (12,5)	4,34	837	62 (7,4)	2,54	0,59 [0,43; 0,81]; 0,0010
Weiblich	324	24 (7,4)	2,58	334	30 (9,0)	3,05	1,15 [0,67; 1,96]; 0,6177
Kardiovaskulärer Tod							
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)							p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0280
<30	250	12 (4,8)	1,60	257	17 (6,6)	2,23	1,42 [0,68; 2,98]; 0,3529
≥30 bis ≤300	675	49 (7,3)	2,51	645	20 (3,1)	1,05	0,42 [0,25; 0,70]; 0,0010
>300	260	36 (13,8)	5,08	261	21 (8,0)	2,83	0,55 [0,32; 0,95]; 0,0314
<p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis. c: Cox-Regression mit den Einflussgrößen, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn Region, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>							

4.3.1.3.2.2.2 Morbidität – EMPA-REG OUTCOME

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Morbidität ergaben für alle renalen Endpunkte sowie die Endpunkte „MACE“ und „Schlaganfall“ keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale. Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem

Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-86 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Endpunkten zu Morbidität aus EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Kardiovaskuläre Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0312				
<30	554	31 (5,6)	2,02	566	9 (1,6)	0,55	0,27 [0,13; 0,57]; 0,0006
≥30	634	44 (6,9)	2,54	605	30 (5,0)	1,77	0,71 [0,45; 1,13]; 0,1473
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0312				
<30	554	31 (5,6) 52 ^e	3,32	566	9 (1,6) 17 ^e	1,03	0,23 [0,12; 0,45] ^f ; 0,0001
≥30	634	44 (6,9) 68 ^e	3,80	605	30 (5,0) 41 ^e	2,37	0,59 [0,34; 1,00] ^f ; 0,0503
Myokardinfarkt							
Herzinsuffizienz in der Anamnese			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0415				
Ja	140	20 (14,3)	5,78	140	8 (5,7)	2,27	0,38 [0,16; 0,85]; 0,0193
Nein	1.048	57 (5,4)	1,95	1.031	54 (5,2)	1,84	0,96 [0,66; 1,39]; 0,8286
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
Herzinsuffizienz in der Anamnese			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0291				
Ja	140	83 (59,3)	38,48	140	61 (43,6)	22,55	0,59 [0,42; 0,82]; 0,0016
Nein	1.048	454 (43,3)	20,78	1.031	410 (39,8)	17,84	0,87 [0,76; 1,00]; 0,0481
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Herzinsuffizienz in der Anamnese			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0013				
Ja	140	83 (59,3) 266 ^e	71,89	140	61 (43,6) 118 ^e	32,36	0,44 [0,31; 0,64] ^f ; <0,0001

EMPA-REG OUTCOME	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Nein	1.048	454 (43,3) 894 ^e	29,93	1.031	410 (39,8) 791 ^e	26,30	0,85 [0,73; 0,98] ^f ; 0,0271

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: Cox-Regression mit den Einflussgrößen, Alter, Geschlecht, BMI zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, eGFR-Wert (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn, n Region, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
e: Anzahl wiederholter Ereignisse (nur bei Endpunkten mit wiederholten Ereignissen).
f: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod bzw. Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Alter, BMI zu Studienbeginn, eGFR zu Studienbeginn, HbA_{1c} zu Studienbeginn, Region, Geschlecht, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.

BMI: Body-Mass-Index; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre

4.3.1.3.2.2.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand – EMPA-REG OUTCOME

Lebensqualität und Gesundheitszustand wurden in der EMPA-REG OUTCOME Studie nicht unmittelbar erhoben.

4.3.1.3.2.2.4 Nebenwirkungen – EMPA-REG OUTCOME

4.3.1.3.2.2.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ ergaben für die Auswertungen *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades*, *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Auswertungen *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* und *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-87 dargestellt.

4.3.1.3.2.2.4.2 UE-Konzepte

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu UE-Konzepten ergaben für keinen der Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, einen

signifikanten Interaktionsterm. Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE-Konzepten.

4.3.1.3.2.2.2.4.3 UE nach SOC und PT

Für die Endpunkte UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-87 dargestellt. Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG Outcome	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 unerwünschter Ereignisse								
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse								
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0168			
Männlich	864	809 (93,6)	837	750 (89,6)	0,96 [0,93; 0,99]	0,59 [0,41; 0,83]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0027
Weiblich	324	298 (92,0)	334	313 (93,7)	1,02 [0,98; 1,06]	1,30 [0,72; 2,36]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3870
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse								
Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0412			
Nein	422	189 (44,8)	408	144 (35,3)	0,79 [0,67; 0,93]	0,67 [0,51; 0,89]	-0,09 [-0,16; -0,03]	0,0053
Ja	766	315 (41,1)	763	307 (40,2)	0,98 [0,87; 1,10]	0,96 [0,79; 1,18]	-0,01 [-0,16; 0,04]	0,7241
UE nach SOC/PT								
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
PT Hyperglykämie (UE)								
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0408			
<45	179	29 (16,2)	178	26 (14,6)	0,90 [0,55; 1,47]	0,88 [0,50; 1,57]	-0,02 [-0,09; 0,06]	0,6765
≥45	1.009	227 (22,5)	993	116 (11,7)	0,52 [0,42; 0,64]	0,46 [0,36; 0,58]	-0,11 [-0,14; -0,08]	<0,0001

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

EMPA-REG Outcome	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	
RAAS-Hemmer zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0493			
Nein	205	59 (28,8)	211	23 (10,9)	0,38 [0,24; 0,59]	0,30 [0,18; 0,51]	-0,18 [-0,25; -0,10]	<0,0001
Ja	983	197 (20,0)	960	119 (12,4)	0,62 [0,50; 0,76]	0,56 [0,44; 0,72]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)								
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0132			
<30	554	21 (3,8)	566	22 (3,9)	1,03 [0,57; 1,84]	1,03 [0,56; 1,89]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9332
≥30	634	39 (6,2)	605	13 (2,1)	0,35 [0,19; 0,65]	0,34 [0,18; 0,63]	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0004
SOC Herzerkrankungen								
PT Stauungsinsuffizienz (UE)								
Alter (Jahre)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0347			
<65	569	15 (2,6)	547	14 (2,6)	0,97 [0,47; 1,99]	0,97 [0,46; 2,03]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9358
≥65	619	28 (4,5)	624	9 (1,4)	0,32 [0,15; 0,67]	0,31 [0,14; 0,66]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0014
eGFR (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,72 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0412			
<45	179	14 (7,8)	178	2 (1,1)	0,14 [0,03; 0,62]	0,13 [0,03; 0,60]	-0,07 [-0,11; -0,02]	0,0022
≥45	1.009	29 (2,9)	993	21 (2,1)	0,74 [0,42; 1,28]	0,73 [0,41; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2763
PT Koronare Herzerkrankung (UE)								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0197			
<75	500	18 (3,6)	500	7 (1,4)	0,39 [0,16; 0,92]	0,38 [0,16; 0,92]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0259
75 bis <85	427	12 (2,8)	417	3 (0,7)	0,26 [0,07; 0,90]	0,25 [0,07; 0,89]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0215
≥85	261	4 (1,5)	254	9 (3,5)	2,31 [0,72; 7,41]	2,36 [0,72; 7,76]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1458
PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)								
eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0434			
<45	179	1 (0,6)	178	2 (1,1)	2,01 [0,18; 21,98]	2,02 [0,18; 22,51]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,5588

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

EMPA-REG Outcome	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	
≥45	1.009	11 (1,1)	993	0 (0)	0,04 [<0,01; 0,75]	0,04 [<0,01; 0,74]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0016
KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0220								
Niedrig, moderat oder hoch	1.018	12 (1,2)	1.001	0 (0)	0,04 [<0,01; 0,69]	0,04 [<0,01; 0,68]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0009
Sehr hoch	167	0 (0)	162	2 (1,2)	5,15 [0,25; 106,52]	5,22 [0,25; 109,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2355
SOC Herzerkrankungen (SUE)								
Alter p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0164								
<65	569	110 (19,3)	547	101 (18,5)	0,96 [0,75; 1,22]	0,94 [0,70; 1,28]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7113
≥65	619	160 (25,8)	624	103 (16,5)	0,64 [0,51; 0,80]	0,57 [0,43; 0,75]	-0,09 [-0,14; -0,05]	<0,000 1
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)								
Alter (Jahre) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0347								
<65	569	15 (2,6)	547	14 (2,6)	0,97 [0,47; 1,99]	0,97 [0,46; 2,03]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9358
≥65	619	28 (4,5)	624	9 (1,4)	0,32 [0,15; 0,67]	0,31 [0,14; 0,66]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0014
eGFR-Wert zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0412								
<45	179	14 (7,8)	178	2 (1,1)	0,14 [0,03; 0,62]	0,13 [0,03; 0,60]	-0,07 [-0,11; -0,02]	0,0022
≥45	1.009	29 (2,9)	993	21 (2,1)	0,74 [0,42; 1,28]	0,73 [0,41; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2763
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
PT Periphere Ödeme (UE)								
Herzinsuffizienz in der Anamnese p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0166								
Nein	1.048	91 (8,7)	1.031	57 (5,5)	0,64 [0,46; 0,88]	0,62 [0,44; 0,87]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0052
Ja	140	19 (13,6)	140	2 (1,4)	0,11 [0,02; 0,44]	0,09 [0,02; 0,40]	-0,12 [-0,18; -0,06]	0,0001

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

EMPA-REG Outcome	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 Periphere Schwellung (UE)								
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0101								
<30	554	14 (2,5)	566	1 (0,2)	0,07 [<0,01; 0,53]	0,07 [<0,01; 0,52]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0006
≥30	634	6 (0,9)	605	8 (1,3)	1,40 [0,49; 4,00]	1,40 [0,48; 4,07]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5314
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0225								
<130	379	4 (1,1)	382	6 (1,6)	1,49 [0,42; 5,23]	1,50 [0,42; 5,34]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,5326
≥130	809	16 (2,0)	789	3 (0,4)	0,19 [0,06; 0,66]	0,19 [0,05; 0,65]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0032
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)								
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0430								
<30	554	124 (22,4)	566	78 (13,8)	0,62 [0,48; 0,80]	0,55 [0,41; 0,76]	-0,09 [-0,13; -0,04]	0,0002
≥30	634	151 (23,8)	605	125 (20,7)	0,87 [0,70; 1,07]	0,83 [0,64; 1,09]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,1820
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0247								
<130	379	105 (27,7)	382	61 (16,0)	0,58 [0,43; 0,76]	0,50 [0,35; 0,71]	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,0001
≥130	809	170 (21,0)	789	142 (18,0)	0,86 [0,70; 1,05]	0,82 [0,64; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1283
PT Dyspnoe (UE)								
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0480								
<30	554	32 (5,8)	566	10 (1,8)	0,31 [0,15; 0,62]	0,29 [0,14; 0,60]	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0004
≥30	634	36 (5,7)	605	25 (4,1)	0,73 [0,44; 1,20]	0,72 [0,42; 1,21]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,2087
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0174								
Männlich	864	165 (19,1)	837	151 (18,0)	0,94 [0,77; 1,15]	0,93 [0,73; 1,19]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5754
Weiblich	324	69 (21,3)	334	41 (12,3)	0,58 [0,40; 0,82]	0,52 [0,34; 0,79]	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,0019

EMPA-REG Outcome	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 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0241			
<75	500	6 (1,2)	500	4 (0,8)	0,67 [0,19; 2,35]	0,66 [0,19; 2,37]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5250
75 bis <85	427	16 (3,7)	417	2 (0,5)	0,13 [0,03; 0,55]	0,12 [0,03; 0,54]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0010
≥85	261	5 (1,9)	254	8 (3,1)	1,64 [0,55; 4,96]	1,67 [0,54; 5,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3721
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
PT Anämie (UE)								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0074			
<75	500	45 (9,0)	500	27 (5,4)	0,60 [0,38; 0,95]	0,58 [0,35; 0,95]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,0277
75 bis <85	427	38 (8,9)	417	13 (3,1)	0,35 [0,19; 0,65]	0,33 [0,17; 0,63]	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0004
≥85	261	14 (5,4)	254	20 (7,9)	1,47 [0,76; 2,84]	1,51 [0,74; 3,05]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2514
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)								
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0044			
<30	250	32 (12,8)	257	14 (5,4)	0,43 [0,23; 0,78]	0,39 [0,20; 0,75]	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,0040
30 bis ≤300	675	44 (6,5)	645	25 (3,9)	0,59 [0,37; 0,96]	0,58 [0,35; 0,96]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0311
>300	260	8 (3,1)	261	18 (6,9)	2,24 [0,99; 5,06]	2,33 [1,00; 5,47]	0,04 [0,00; 0,08]	0,0453
PT Vertigo (UE)								
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0227			
<30	250	16 (6,4)	257	5 (1,9)	0,30 [0,11; 0,82]	0,29 [0,10; 0,80]	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,0119
30 bis ≤300	675	21 (3,1)	645	8 (1,2)	0,40 [0,18; 0,89]	0,39 [0,17; 0,89]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0205
>300	260	4 (1,5)	261	9 (3,4)	2,24 [0,70; 7,19]	2,29 [0,69; 7,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1623

EMPA-REG Outcome	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 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
PT Dyspepsie (UE)								
KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn p-Wert des Interaktionstests^e=0,0336								
Niedrig, moderat oder hoch	1.018	34 (3,3)	1.001	13 (1,3)	0,39 [0,21; 0,73]	0,38 [0,20; 0,73]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0024
Sehr hoch	167	2 (1,2)	162	5 (3,1)	2,58 [0,51; 13,09]	2,63 [0,50; 13,74]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,2353
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE)								
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn p-Wert des Interaktionstests^e=0,0172								
Nein	629	30 (4,8)	589	26 (4,4)	0,93 [0,55; 1,55]	0,92 [0,54; 1,58]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7674
Ja	559	34 (6,1)	582	12 (2,1)	0,34 [0,18; 0,65]	0,33 [0,17; 0,63]	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0006
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.								
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: Berechnet mittels Cochran's-Q Test. f: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten/ARNi								
ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)								

4.3.1.3.2.2.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie EMPA-REG OUTCOME

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-83). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ 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.

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 EMPEROR-Studien (supportive Evidenz)

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved durchliefen jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in den Anwendungsgebietserweiterungen in der Indikation der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz. Die Nutzenbewertungsverfahren mündeten in einem Zusatznutzen in den zugehörigen Verfahren basierend auf der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation [54, 58].

Patienten mit CKD sind Teil der jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen, auf Basis derer jeweils der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen über das Merkmal $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ untersucht und keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet [76, 77]. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt [54, 58]. Bereits auf Basis der Erstbewertung kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des für die jeweiligen Gesamtpopulationen belegten Zusatznutzens auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der KDIGO-Definition ($\text{eGFR} <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und/oder $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$) aus den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“) und die Ergebnisse für das vorliegende Dossier supportiv dargestellt. Hauptbetrachtung für die vorliegenden Auswertungen ist die gepoolte Analyse der EMPEROR-Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist für CKD-Patienten äußerst relevant, da die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens ist. Das bedeutet, dass das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dominant im Vordergrund steht. Häufig versterben diese Patienten noch bevor das Endstadium der Nierenerkrankung erreicht wird und eine Dialyse bzw. Nierentransplantation notwendig wäre [48, 84]. Das renale Risiko der Patienten ist eng mit der Herzleistung verknüpft. So kann es im Zusammenhang mit einer plötzlichen Verschlechterung der Herzinsuffizienz aufgrund der hämodynamischen Instabilität zu einer akuten Nierenschädigung als Komplikation der akuten Herzinsuffizienz-Dekompensation kommen.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die Bedeutung der Endpunkte und die Interpretation der Endpunkt-Ergebnisse bei CKD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Kontext ihres Haupt-Morbiditätsrisikos zu bewerten.

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

4.3.1.4.1.1 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-D zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EMPEROR-Reduced	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA II-IV), chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF≤40%) (HFrEF). bzw. hiervon „CKD-Subpopulation“, definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m ² und /oder UACR ≥30 mg/g. ^a	3.730 randomisierte Patienten: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie (N=1.863) Placebo + optimierte Standardtherapie (N=1.867) CKD-Subpopulation ^a : Empagliflozin (N=1.278) Placebo (N=1.276)	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (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-Visiten erfolgten zu Woche 1, 4, 12, 22, 32, 42, 52, 64, 76, 88, 100, 112, 124, 136 und 148. Die finale Visite wurde 30 Tage nach der Visite zu Studienende durchgeführt. Alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an Ereignissen des primären Endpunktes in der Studie. Mediane Beobachtungsdauer: 1,39 Jahre Mediane Behandlungsdauer: 1,17 Jahre	Multinationale Studie mit 520 Zentren in den folgenden 20 Ländern: <u>Europa</u> Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien <u>Lateinamerika</u> ^a Brasilien, Argentinien, Mexiko <u>Nordamerika</u> USA, Kanada	<u>Primärer Endpunkt</u> • kardiovaskulärer Tod oder HHF (konfirmatorischer Endpunkt) <u>Sekundäre Endpunkte</u> • HHF, inkl. wiederholte HHF • eGFR-Slope <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Schlaganfall • Hospitalisierung jeglicher Ursache • Renale Morbidität • Entwicklung eines Diabetes mellitus • EQ-VAS • KCCQ <u>Sicherheit und Nebenwirkungen</u>

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

Studie	Studiendesign	Population	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). bzw. hiervon „CKD-Subpopulation “, definiert als eGFR <60 ml/min/1,7 3 m ² und /oder UACR	5.988 randomi- sierte Patienten: Empagliflozin (N=2.997) Placebo (N=2.991) CKD- Subpopulation ^a : Empagliflozin (N=2.053) Placebo (N=2.003)	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-Visiten erfolgten zu Woche 1, 4, 12, 22, 32, 42, 52, 64, 76, 88, 100, 112, 124, 136 und 148. Die finale Visite wurde	<p><u>Asien</u> Japan, China, Korea</p> <p><u>Andere</u> Indien, Australien</p> <p>Die Studie wurde vom 06.04.2017 bis zum 28.05.2020 durchgeführt</p> <p>.</p> <p>Multinationa le Studie mit 622 Zentren in den folgenden 23 Ländern: <u>Europa</u> Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechisch e Republik, Italien, Rumänien, Spanien,</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulärer Tod oder HHF (konfirmatorischer Endpunkt) <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HHF, inkl. wiederholte HHF • eGFR-Slope <p><u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Schlaganfall

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ei nfach, verblindet/offe n, 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 Durchführu ng	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		≥30 mg/g. ^a		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. Mediane Beobachtungsdauer: 2,21 Jahre Mediane Behandlungsdauer: 1,86 Jahre	Vereinigtes Königreich, Belgien <u>Lateinamerika</u> ^a 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	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung jeglicher Ursache • Renale Morbidität • Entwicklung eines Diabetes mellitus • EQ-VAS • KCCQ <u>Sicherheit und unerwünschte Ereignisse</u>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>				
<p>Berechnung der eGFR als $eGFR (CKD-EPI)_{cr}$ mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Zur Definition der CKD-Subpopulation siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); $(CKD-EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; g: Gramm; 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); KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)</p>						

Tabelle 4-89: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Empagliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EMPEROR- Reduced	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	<p><u>Standardtherapie</u> Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen.</p> <p>Die antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell, nach klinischer Indikation, von dem Arzt, welcher den Diabetes behandelt, angepasst werden.</p> <p><u>Einschränkungen</u> Die Einnahme jeglicher SGLT2 Inhibitoren oder SGLT1/2-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.</p>
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	<p><u>Medikamentöse Therapie</u> Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen.</p> <p>Die antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell, nach klinischer Indikation, von dem Arzt, welcher den Diabetes behandelt, angepasst werden.</p> <p><u>Einschränkungen</u> Die Einnahme jeglicher SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1/2-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.</p>
EOT: End of Treatment (Ende der Behandlung); mg: Milligramm; qd: Quaque die (täglich) ; SGLT: Natrium-Glucose-linked Transporter (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter); SGLT2: Natrium-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.

4.3.1.4.1.1 Studiendesign

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved untersuchten beide die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz. Bei den beiden Studien handelt es sich um zeitgleich geplante Studien mit parallelem Design (Schwester-Studien), die für das vorliegende Dossier gemeinsam betrachtet und meta-analytisch zusammengefasst werden (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved waren randomisierte, doppelblinde, multinationale, Placebo-kontrollierte Studien im Parallelgruppendesign. Ziel der Studien war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten optimierten Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter ($\leq 40\%$ bei EMPEROR-Reduced) bzw. erhaltener ($>40\%$ bei EMPEROR-Preserved) linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Frauen und Männer im Alter von ≥ 18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II-IV mit reduzierter ($\leq 40\%$ bei EMPEROR-Reduced) bzw. erhaltener ($>40\%$ bei EMPEROR-Preserved) Ejektionsfraktion und vorab definierten erhöhten NTproBNP-Werten waren zur Teilnahme an den EMPEROR-Studien geeignet. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden.

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 nachfolgenden Kriterien stratifiziert:

- Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)
- Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes)

- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (CKD EPI)_{cr} (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
- LVEF (<50%, ≥50%) (nur in EMPEROR-Preserved)

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich eine Tablette Empagliflozin (10 mg) oder eine identisch aussehende Tablette Placebo. Die Patienten der EMPEROR-Studien erhielten Empagliflozin bzw. Placebo in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie (siehe Tabelle 4-89). Der diesbezügliche Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz und von Komorbiditäten lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Die Umsetzung der für das vorliegende Anwendungsgebiet der CKD geltenden zVT ist in Abschnitt 4.3.1.4.1.1.3 beschrieben.

Die EMPEROR-Studien sahen einen Einschluss von Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 20 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie vor. Für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitt 4.2.1) werden Auswertungen präsentiert, die ausschließlich Patienten mit CKD als Komorbidität (eGFR <60 ml/min/1,73 m² und/oder UACR ≥30 mg/g; Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1 bzw. Modul 3) aus den EMPEROR-Studien berücksichtigen. Die sogenannte CKD-Subpopulation umfasst jeweils ca. 68% der insgesamt randomisierten Patienten. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden CKD-Subpopulationen sind in Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 dargestellt.

Die EMPEROR-Studien durchliefen bereits die frühe Nutzenbewertung. In beiden Verfahren wurde basierend auf diesen Studien ein geringer Zusatznutzen (EMPEROR-Reduced [86] und -Preserved [85]) für Empagliflozin gegenüber der zVT beschieden. In den Nutzenbewertungen wurden die Studienergebnisse hinsichtlich des Merkmals „eGFR Wert zu Studienbeginn ≥60 vs. <60 ml/min/1,73 m²“ mittels Subgruppenanalysen untersucht und für Patienten mit CKD kein abweichender Zusatznutzen gegenüber der Gesamtpopulation festgestellt. Der festgestellte Zusatznutzen kann somit auch für Patienten mit CKD als hinreichend belegt gelten.

Die Ergebnisse zu den CKD-Subpopulation der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved bzw. die diesbezügliche Meta-Analyse werden somit nur supportiv dargestellt, da diese bereits unter Berücksichtigung der enthaltenen CKD-Patienten bewertet wurden und aus diesen ein Zusatznutzen für die jeweilige Gesamtpopulation der Studie abgeleitet wurde.

Tabelle 4-90 fasst die Beobachtungs- und Behandlungsdauer der CKD-Subpopulation der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) zusammen:

Tabelle 4-90: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der CKD-Subpopulation der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

EMPEROR-Pooled– CKD-Subpopulation	Placebo	Empagliflozin
Beobachtungsdauer^a		
Anzahl Patienten, N	3.275	3.330
Median [Jahre]	1,83	1,81
Mittelwert (SD)	1,87 (0,81)	1,87 (0,80)
Behandlungsdauer		
Anzahl Patienten, N	3.275	3.330
Median [Jahre]	1,51	1,52
Mittelwert (SD)	1,56 (0,87)	1,59 (0,85)
a: Ab Randomisierung bis zum letzten Follow-Up für den Vitalstatus.		
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

4.3.1.4.1.1.2 StudienpopulationDemographische und klinische Charakteristika

In den nachfolgenden Tabellen finden sich demographische und klinische Charakteristika der CKD-Subpopulationen der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) sowie Angaben zur medikamentösen Therapie während der jeweiligen Studie. Die entsprechenden Charakteristika auf Ebene der Einzelstudien sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-91: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)			
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Anzahl Patienten, N (%)	3.279 (100,0)	3.331 (100,0)	6.610 (100,0)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	2.024 (61,7)	2.069 (62,1)	4.093 (61,9)
Weiblich	1.255 (38,3)	1.262 (37,9)	2.517 (38,1)
Abstammung, N (%)			
Weiß	2.416 (73,7)	2.492 (74,8)	4.908 (74,3)
Schwarz/Afroamerikanisch	173 (5,3)	170 (5,1)	343 (5,2)
Asiatisch	495 (15,1)	509 (15,3)	1.004 (15,2)
Andere inkl. gemischt	169 (5,2)	143 (4,3)	312 (4,7)
Ethnie, N (%)			
Nicht-hispanisch/Latino	2.306 (70,3)	2.340 (70,2)	4.646 (70,3)
Hispanisch/Latino	920 (28,1)	936 (28,1)	1.856 (28,1)
Region, N (%)			
Nordamerika	434 (13,2)	433 (13,0)	867 (13,1)
Lateinamerika	931 (28,4)	944 (28,3)	1.875 (28,4)
Europa	1.338 (40,8)	1.361 (40,9)	2.699 (40,8)
Asien	405 (12,4)	413 (12,4)	818 (12,4)
Andere	171 (5,2)	180 (5,4)	351 (5,3)
OECD Mitgliedsstaat, N (%)			
Nein	1.032 (31,5)	1.080 (32,4)	2.112 (32,0)
Ja	2.247 (68,5)	2.251 (67,6)	4.498 (68,0)
Alter [Jahre]			
N	3.279	3.331	6.610
Mittelwert (SD)	71,4 (10,1)	71,6 (9,6)	71,5 (9,8)

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

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Demographische Charakteristika der Studienpopulation			
<65, N (%)	767 (23,4)	705 (21,2)	1.472 (22,3)
<50, N (%)	107 (3,3)	85 (2,6)	192 (2,9)
50 bis <65, N (%)	660 (20,1)	620 (18,6)	1.280 (19,4)
≥65, N (%)	2.512 (76,6)	2.626 (78,8)	5.138 (77,7)
65 bis <75, N (%)	1.112 (33,9)	1.209 (36,3)	2.321 (35,1)
≥75, N (%)	1.400 (42,7)	1.417 (42,5)	2.817 (42,6)

Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.

CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); N/n: Anzahl Patienten; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-92: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn –
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR-Reduced und EMPEROR- Preserved (pooled)	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn			
Anzahl Patienten, N (%)	3.279 (100,0)	3.331 (100,0)	6.610 (100,0)
Nierenerkrankung-bezogene Charakteristika			
eGFR [ml/min/1,73 m²]			
N	3.278	3.331	6.609
Mittelwert (SD)	53,4 (18,9)	53,3 (18,5)	53,3 (18,7)
<30, N (%)	251 (7,7)	263 (7,9)	514 (7,8)
30 bis <45, N (%)	899 (27,4)	909 (27,3)	1.808 (27,4)
45 bis <60, N (%)	1.240 (37,8)	1.225 (36,8)	2.465 (37,3)
≥60, N (%)	888 (27,1)	934 (28,0)	1.822 (27,6)
Urin Albumin Kreatinin Quotient [mg/g], N (%)			
N	3.267	3.315	6.582
Median (Q1; Q3)	45,00 (14,14; 138,00)	45,00 (14,00; 141,44)	45,00 (14,00; 140,00)
<30, N (%)	1.218 (37,1)	1.243 (37,7)	2.461 (37,2)
≥30 bis ≤300, N (%)	1.549 (47,2)	1.547 (46,4)	3.096 (46,8)
>300, N (%)	500 (15,2)	525 (15,8)	1.025 (15,5)
<200, N (%)	2.611 (79,6)	2.637 (79,2)	5.248 (79,4)
≥200, N (%)	656 (20,0)	678 (20,4)	1.334 (20,2)

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

EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)			
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
KDIGO-Risikoklasse			
Gering, Moderat, Hoch, N (%)	2.432 (74,2)	2.496 (74,9)	4.928 (74,6)
Gering, N (%)	0	0	0
Moderat, N (%)	1.375 (41,9)	1.433 (43,0)	2.808 (42,5)
Hoch, N (%)	1.057 (32,2)	1.063 (31,9)	2.120 (32,1)
Sehr hoch, N (%)	836 (25,5)	820 (24,6)	1.656 (25,1)
Weitere Charakteristika			
Blutdruck [mmHg]			
N	3.279	3.331	6.610
Systolisch, Mittelwert (SD)	128,5 (16,7)	128,8 (16,7)	128,6 (16,7)
<130, N (%)	1.686 (51,4)	1.687 (50,6)	3.373 (51,0)
≥130, N (%)	1.593 (48,6)	1.644 (49,4)	3.237 (49,0)
≥130 bis <145, N (%)	1.029 (31,4)	1.055 (31,7)	2.084 (31,5)
≥145, N (%)	564 (17,2)	589 (17,7)	1.153 (17,4)
N	3.279	3.331	6.610
Diastolisch, Mittelwert (SD)	74,8 (10,8)	75,0 (11,2)	74,9 (11,0)
<75, N (%)	1.656 (50,5)	1.613 (48,4)	3.269 (49,5)
≥75 bis <85, N (%)	1.006 (30,7)	1.085 (32,6)	2.091 (31,6)
≥85, N (%)	617 (18,8)	633 (19,0)	1.250 (18,9)
Hypercholesterinämie in der Anamnese, N (%)			
Ja	2.186 (66,7)	2.210 (66,3)	4.396 (66,5)
Nein	1.093 (33,3)	1.121 (33,7)	2.214 (33,5)
Diabetesstatus			
Ohne Diabetes	1.537 (46,9)	1.551 (46,6)	3.088 (46,7)
Diabetes mellitus Typ 2	1.737 (53,0)	1.776 (53,3)	3.513 (53,1)
Andere/Unbekannt	5 (0,2)	4 (0,1)	9 (0,1)
HbA_{1c} [%], Mittelwert (SD), Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn			
N	1.741	1.780	3.521
HbA _{1c} , Mittelwert (SD)	7,40 (1,57)	7,37 (1,55)	7,38 (1,56)

EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn			
BMI [kg/m²]			
N	3.279	3.331	6.610
BMI, Mittelwert (SD)	29,16 (5,85)	29,25 (5,78)	29,21 (5,81)
<30, N (%)	1.977 (60,3)	1.930 (57,9)	3.907 (59,1)
<25, N (%)	843 (25,7)	846 (25,4)	1.689 (25,6)
≥25 bis <30, N (%)	1.134 (34,6)	1.084 (32,5)	2.218 (33,6)
≥30, N (%)	1.302 (39,7)	1.401 (42,1)	2.703 (40,9)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt. Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel. BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

4.3.1.4.1.1.3 Angaben zur optimierte Standardtherapie

In den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved konnten nach Maßgabe des Prüfarztes fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um entsprechend lokalen Leitlinien eine optimale Versorgung des Patienten zu gewährleisten. Die Prüfarzte waren gemäß verbindlicher Vorgabe im Studienprotokoll während der gesamten Studie angehalten, die Patientinnen und Patienten entsprechend dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen zu behandeln. Dabei waren die Prüfarzte in ihren Therapiemöglichkeiten (mit Ausnahme des designbedingten Ausschlusses von SGLT2-Inhibitoren) nicht eingeschränkt. Die Therapie konnte zu jedem beliebigen Zeitpunkt durch den Prüfarzt angepasst und optimiert werden.

Therapien zu Baseline und zu jeglichem Zeitpunkt

Tabelle 4-93 zeigt die eingesetzten Medikamente in den EMPEROR-Studien zu Baseline sowie zu jeglichem Zeitpunkt während der Studie. Es wird deutlich, dass nach Studienbeginn Anpassungen der Medikation stattgefunden haben. Die Anteile sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass die Prüfarzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben. Hinsichtlich der einzelnen Substanzklassen wurden die Patienten zu Studienbeginn u. a. wie folgt behandelt: 82,6 bzw. 82,6% der Patienten im Placebo bzw. Empagliflozin-Arm erhielten RAAS-Hemmer, 89,5 bzw. 89,5% Betablocker, 91,6 bzw. 90,8%

Diuretika und 22,0 bzw. 24,9% Calciumkanalblocker. 42,6 bzw. 41,7% erhielten Antidiabetika, 72,0 bzw. 71,1% Lipidsenker und 86,4 bzw. 87,6% Antithrombotika.

Relevante klinische Parameter zu Baseline und im Studienverlauf

Tabelle 4-94 zeigt die Blutdruck-Werte zu Studienbeginn sowie im Verlauf der EMPEROR-Studien. Zu Studienbeginn lag der systolische Blutdruck im Placebo-Arm im Mittel bei 128,5 mmHg und der diastolische im Mittel bei 74,8 mmHg. Im Empagliflozin-Arm wiesen die Patienten im Mittel einen systolischen Blutdruck von 128,8 mmHg bzw einen diastolischen Blutdruck von 75 mmHg auf. Insgesamt zeigten sich bezüglich der erreichten Blutdruckwerte in den CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien keine nennenswerten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm. 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 empfohlenen Zielwertbereich (<140 mmHg für den systolischen und <80 mmHg für den diastolischen Blutdruck) [20].

Die HbA_{1c}-Werte zu Baseline sowie im Studienverlauf sind in Tabelle 4-95 (siehe unten) dargestellt. Dieser lag für Patienten zu Studienbeginn im Mittel bei 7,37% im Empagliflozin-Arm bzw. 7,40% im Placebo-Arm und liegt damit im empfohlenen Zielkorridor in Höhe von 6,5% bis 8,5% [167]. Über die Studiendauer wurde in beiden Behandlungsarmen der HbA_{1c}-Wert im empfohlenen Zielkorridor darunter gehalten.

Zu Studienbeginn lag der Non-HDL-Cholesterin-Wert im Mittel bei 109,130 mg/dl im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 109,443 mg/dl im Placebo + SoC-Arm, der LDL-Cholesterin-Wert lag im Mittel bei 81,5 mg/dl im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 81,8 mg/dl im Placebo + SoC-Arm (siehe Tabelle 4-96). Im Studienverlauf konnten die Non-HDL- und LDL-Cholesterin-Werte auf einem konstanten Niveau im Bereich der von den derzeit gültigen Leitlinien empfohlenen Zielwerte [168] gehalten werden (Tabelle 4-96).

Insgesamt kann anhand der verabreichten Therapien und der relevanten klinischen Parameter geschlussfolgert werden, dass die Prüfarzte die Protokollvorgabe umgesetzt und die Standardtherapie patientenindividuell angepasst haben und eine adäquate Behandlung der Patienten den EMPEROR-Studien erfolgte.

Tabelle 4-93: Medikamentöse Therapien in den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)
RAAS-Inhibitoren	2.707 (82,6)	2.753 (82,6)	2.840 (86,6)	2.864 (86,0)
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten ^a	2.393 (73,0)	2.485 (74,6)	2.538 (77,4)	2.605 (78,2)
ARNi	330 (10,1)	277 (8,3)	477 (14,5)	395 (11,9)

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

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)
Renin-Inhibitoren	1 (<0,1)	4 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Betablocker	2.935 (89,5)	2.982 (89,5)	3.019 (92,1)	3.056 (91,7)
Diuretika	3.004 (91,6)	3.024 (90,8)	3.123 (95,2)	3.134 (94,1)
MRA	1.648 (50,3)	1.626 (48,8)	1.916 (58,4)	1.873 (56,2)
Diuretika außer MRA	2.806 (85,6)	2.853 (85,6)	2.991 (91,2)	2.991 (89,8)
Unklassifizierte Diuretika	0	0	24 (0,7)	29 (0,9)
Calciumkanalblocker	723 (22,0)	829 (24,9)	959 (29,2)	1.024 (30,7)
Hydralazin	119 (3,6)	130 (3,9)	196 (6,0)	205 (6,2)
Herzglykoside	388 (11,8)	399 (12,0)	517 (15,8)	504 (15,1)
Ivabradin	90 (2,7)	115 (3,5)	124 (3,8)	136 (4,1)
Nitrate	445 (13,6)	492 (14,8)	677 (20,6)	667 (20,0)
Antithrombotika	2.833 (86,4)	2.918 (87,6)	2.951 (90,0)	3.017 (90,6)
Thrombozytenaggregationshemmer, ohne Heparin	1.591 (48,5)	1.644 (49,4)	1.738 (53,0)	1.795 (53,9)
Antikoagulantien	1.555 (47,4)	1.628 (48,9)	1.903 (58,0)	1.933 (58,0)
Thrombolytika	1 (<0,1)	1 (<0,1)	15 (0,5)	28 (0,8)
Andere Antithrombotika	15 (0,5)	15 (0,5)	38 (1,2)	42 (1,3)
Antidiabetika	1.398 (42,6)	1.389 (41,7)	1.541 (47,0)	1.505 (45,2)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline	1.135 (34,6)	1.133 (34,0)	1.290 (39,3)	1.259 (37,8)
Biguanide	849 (25,9)	872 (26,2)	987 (30,1)	961 (28,9)
Sulfonamide	364 (11,1)	385 (11,6)	424 (12,9)	444 (13,3)
SGLT2-Inhibitoren	0	1 (<0,1)	46 (1,4)	30 (0,9)
GLP1-Rezeptor-Agonisten	23 (0,7)	34 (1,0)	60 (1,8)	69 (2,1)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	50 (1,5)	36 (1,1)	71 (2,2)	47 (1,4)
DPP4-Hemmer	260 (7,9)	245 (7,4)	336 (10,2)	311 (9,3)
Thiazolidindione	14 (0,4)	15 (0,5)	20 (0,6)	19 (0,6)
Meglitinide	15 (0,5)	23 (0,7)	20 (0,6)	29 (0,9)
Andere blutzuckersenkende Arzneimittel ohne Insulin	5 (0,2)	3 (0,1)	15 (0,5)	11 (0,3)
Insulin und -analoge	561 (17,1)	557 (16,7)	714 (21,8)	677 (20,3)
Andere zur Behandlung des Diabetes angewendete Arzneimittel	2 (0,1)	0	4 (0,1)	0

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)				
Wirkstoff(gruppe)	zu Studienbeginn, N (%)		zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)	
	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)	Placebo N = 3.279 (100,0)	Empagliflozin N = 3.331 (100,0)
Lipidsenkende Mittel	2.362 (72,0)	2.369 (71,1)	2.497 (76,2)	2.502 (75,1)
Statine	2.301 (70,2)	2.299 (69,0)	2.433 (74,2)	2.429 (72,9)
Fibrate	93 (2,8)	90 (2,7)	129 (3,9)	130 (3,9)
Andere lipidsenkende Wirkstoffe	248 (7,6)	250 (7,5)	318 (9,7)	352 (10,6)

a: Patienten, die mit der Fixkombination aus Valsartan und Sacubitril (ARNi) behandelt wurden, werden nicht als Patienten mit AT1-Antagonisten-Therapie gewertet, da Sacubitril/Valsartan nicht zur antihypertensiven Behandlung zugelassen ist.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP1: Glucagon-like Peptide 1; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; N/n: Anzahl Patienten; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SGLT2: Natrium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)

Tabelle 4-94: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (gepooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (gepooled)	Placebo		Empagliflozin	
	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]				
Studienbeginn				
N (%) ^a	3.279 (100,0)	3.279 (100,0)	3.331 (100,0)	3.331 (100,0)
Mittelwert (SD)	128,5 (16,7)	74,8 (10,8)	128,8 (16,7)	75,0 (11,2)
Woche 4				
N (%) ^a	3.184 (97,1)	3.184 (97,1)	3.267 (98,1)	3.267 (98,1)
Mittelwert (SD)	127,1 (18,5)	73,5 (11,5)	125,5 (18,2)	72,8 (11,4)
Woche 12				
N (%) ^a	3.083 (94,0)	3.083 (94,0)	3.162 (94,9)	3.162 (94,9)
Mittelwert (SD)	126,8 (18,9)	73,3 (11,1)	125,5 (18,5)	72,9 (11,6)
Woche 32				
N (%) ^a	2.784 (84,9)	2.784 (84,9)	2.898 (87,0)	2.898 (87,0)
Mittelwert (SD)	127,7 (19,4)	73,4 (11,3)	126,6 (19,4)	73,4 (11,5)
Woche 52				
N (%) ^a	2.439 (74,4)	2.439 (74,4)	2.525 (75,8)	2.525 (75,8)
Mittelwert (SD)	127,9 (19,4)	73,4 (11,6)	127,5 (19,3)	73,8 (11,5)

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

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (gepooled)	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHg]	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
Woche 76				
N (%) ^a	1.925 (58,7)	1.925 (58,7)	1.996 (59,9)	1.996 (59,9)
Mittelwert (SD)	128,5 (18,5)	73,2 (11,4)	128,2 (18,6)	73,8 (11,6)
Woche 100				
N (%) ^a	1.266 (38,6)	1.266 (38,6)	1.318 (39,6)	1.317 (39,5)
Mittelwert (SD)	130,6 (19,7)	73,8 (11,7)	129,2 (18,9)	74,0 (11,9)
Woche 124				
N (%) ^a	763 (23,3)	763 (23,3)	807 (24,2)	807 (24,2)
Mittelwert (SD)	132,5 (18,2)	75,0 (11,8)	130,3 (17,9)	74,6 (11,1)
Woche 148				
N (%) ^a	448 (13,7)	448 (13,7)	452 (13,6)	452 (13,6)
Mittelwert (SD)	135,5 (19,0)	76,1 (11,6)	132,1 (18,2)	74,6 (11,8)
Woche 172				
N (%) ^a	148 (4,5)	148 (4,5)	161 (4,8)	161 (4,8)
Mittelwert (SD)	133,9 (17,8)	77,0 (11,0)	134,1 (17,3)	75,9 (9,7)
Woche 196				
N (%) ^a	13 (0,4)	13 (0,4)	18 (0,5)	18 (0,5)
Mittelwert (SD)	141,9 (16,0)	76,8 (7,8)	132,8 (17,1)	76,1 (14,4)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation				
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie				
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)				

Tabelle 4-95: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR Reduced und EMPEROR- Preserved (pooled)	Placebo	Empagliflozin
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.742	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.780
Studienbeginn		
N (%) ^a	1.741 (99,9)	1.780 (100,0)
Mittelwert (SD)	7,40 (1,57)	7,37 (1,55)

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

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)	Placebo	Empagliflozin
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.742	Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.780
Woche 12		
N (%) ^a	1.611 (92,5)	1.672 (93,9)
Mittelwert (SD)	7,31 (1,52)	7,17 (1,42)
Woche 32		
N (%) ^a	1.439 (82,6)	1.522 (85,5)
Mittelwert (SD)	7,34 (1,60)	7,19 (1,45)
Woche 52		
N (%) ^a	1.260 (72,3)	1.298 (72,9)
Mittelwert (SD)	7,35 (1,54)	7,18 (1,40)
Woche 76		
N (%) ^a	996 (57,2)	1.024 (57,5)
Mittelwert (SD)	7,29 (1,53)	7,19 (1,42)
Woche 100		
N (%) ^a	655 (37,6)	671 (37,7)
Mittelwert (SD)	7,23 (1,58)	7,07 (1,35)
Woche 124		
N (%) ^a	388 (22,3)	426 (23,9)
Mittelwert (SD)	7,17 (1,43)	7,11 (1,39)
Woche 148		
N (%) ^a	216 (12,4)	235 (13,2)
Mittelwert (SD)	7,21 (1,43)	7,10 (1,29)
Woche 172		
N (%) ^a	61 (3,5)	81 (4,6)
Mittelwert (SD)	7,04 (1,16)	7,20 (1,25)
Woche 196		
N (%) ^a	4 (0,2)	6 (0,3)
Mittelwert (SD)	6,85 (1,29)	7,92 (1,49)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation		
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie		
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-96: Cholesterin-Werte im Studienverlauf– EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (CKD-Subpopulation)

EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (gepooled)	Placebo		Empagliflozin	
	Non-HDL	LDL	Non-HDL	LDL
Cholesterin-Werte im Studienverlauf [mg/dl]				
Anzahl Patienten, N (%)	3.279 (100,0)	3.279 (100,0)	3.331 (100,0)	3.331 (100,0)
Studienbeginn				
N (%) ^a	3.239 (98,8)	3.237 (98,7)	3.287 (98,7)	3.285 (98,6)
Mittelwert (SD)	109,443 (39,360)	81,8 (34,2)	109,130 (39,784)	81,5 (34,8)
Woche 52				
N (%) ^a	2.620 (79,9)	2.619 (79,9)	2.698 (81,0)	2.696 (80,9)
Mittelwert (SD)	109,408 (41,061)	80,4 (34,9)	110,866 (40,512)	81,4 (35,1)
Woche 100				
N (%) ^a	1.553 (47,4)	1.550 (47,3)	1.599 (48,0)	1.599 (48,0)
Mittelwert (SD)	108,367 (40,045)	79,4 (34,9)	110,377 (40,823)	81,0 (34,9)
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation				
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie				
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); dl: Deziliter; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; mg: Milligramm; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)				

4.3.1.4.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden bereits durch den G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herangezogen [85, 86]. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher grundsätzlich auszugehen.

Bei den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um multinationale Studien. Bezogen auf die CKD-Subpopulation wurden 40,8% (pooled) aller Studienteilnehmer in Europa und 68,0% (pooled) in OECD-Ländern randomisiert (siehe Tabelle 4-91). 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 [169]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der vorliegend betrachteten Gesamtpopulation (CKD-Subpopulation) abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe 4.3.1.4.2.2.2).

Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.4.1.3 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 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

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.

4.3.1.4.2 Ergebnisse aus RCT – EMPEROR-Studien (supportive Evidenz)

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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt
Mortalität
Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod
Renaler Tod^a
Morbidität
Renale Morbidität
Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung^{b,c} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY) ^a
Progression der Nierenerkrankung^{a,c,d}
Nierenversagen^{a,e}
Akute Nierenschädigung
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung ^{a,c,d}
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^c <10/15 ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod ^a
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^c <10/15 ml/min/1,73 m ^{2a}
eGFR-Slope (ergänzend)
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
Myokardinfarkt
Schlaganfall

Endpunkt
Gesamthospitalisierungen
Hospitalisierung jeglicher Ursache
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Gesundheitszustand (EQ-VAS)
Verbesserung/Verschlechterung des EQ-VAS-Scores (Responsekriterium 15 Punkte ^a)
Lebensqualität (KCCQ)
Verbesserung/Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte und 15 Punkte ^a)
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Gesamtrate SUE
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
Schwere UE
Gesamtrate schwerer UE
Gesamtrate schwerer UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
UE, die zum Therapieabbruch führten
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
UE-Konzepte: AESI und andere spezifische UE
UE jeglichen Schweregrades
SUE
schwere UE
UE nach SOC und PT
UE jeglichen Schweregrades
SUE
schwere UE
a: post-hoc ausgewertet. b: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR <10/15 ^c ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%. c: definiert als eGFR<10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn d: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR ³ <10/15 ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%. e: anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation. f: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR ³ <10/15 ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um jeweils ≥40/57%.

Endpunkt

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

4.3.1.4.2.1 Endpunkte – EMPEROR-Studien

4.3.1.4.2.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^a	<p><u>Gesamtmortalität</u> Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Kardiovaskulärer Tod</u> Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod (adjudiziert)</p> <p><u>Renaler Tod</u> Zeit bis zum Auftreten von renalem Tod (adjudiziert)</p> <p><u>Details zu den Analysen</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.</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [99, 100]).</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn. (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).	
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamtmortalität

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.

Kardiovaskulärer Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde 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.

Renaler Tod

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Renaler 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“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „renaler Tod“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen anhand der gepoolten Analyse zu beobachten (Tabelle 4-101). Bei Betrachtung der gepoolten Effektschätzer ist der Anteil der aufgrund jedweder sowie aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstorbener Patienten im Empagliflozin-Arm jedoch niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-101).

Für alle Mortalitätsendpunkte wurde anhand des p-Werts aus den Interaktionstests nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (Tabelle 4-101). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkte Mortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Mortalität								
Gesamtmortalität							p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1996	
EMPEROR pooled	3.279	553 (16,9)	9,33	3.331	528 (15,9)	8,76	0,94 [0,84; 1,06]	0,3271
Reduced	1.276	210 (16,5)	12,43	1.278	184 (14,4)	10,81	0,85 [0,70; 1,04]	0,1072
Preserved	2.003	343 (17,1)	8,09	2.053	344 (16,8)	7,96	1,00 [0,86; 1,16]	0,9861
Kardiovaskulärer Tod							p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4119	
EMPEROR pooled	3.279	356 (10,9)	6,00	3.331	315 (9,5)	5,23	0,88 [0,75; 1,02]	0,0903
Reduced	1.276	157 (12,3)	9,29	1.278	130 (10,2)	7,63	0,81 [0,64; 1,02]	0,0797
Preserved	2.003	199 (9,9)	4,69	2.053	185 (9,0)	4,28	0,93 [0,76; 1,13]	0,4592
Renaler Tod							p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2840	
EMPEROR pooled	3.279	12 (0,4)	0,20	3.331	5 (0,2)	0,08	0,40 [0,14; 1,15]	0,0896
Reduced	1.276	2 (0,2)	0,12	1.278	2 (0,2)	0,12	0,95 [0,13; 7,00]	0,9624
Preserved	2.003	10 (0,5)	0,24	2.053	3 (0,1)	0,07	0,28 [0,08; 1,05]	0,0591

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Mortalität								
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 und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). e: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre								

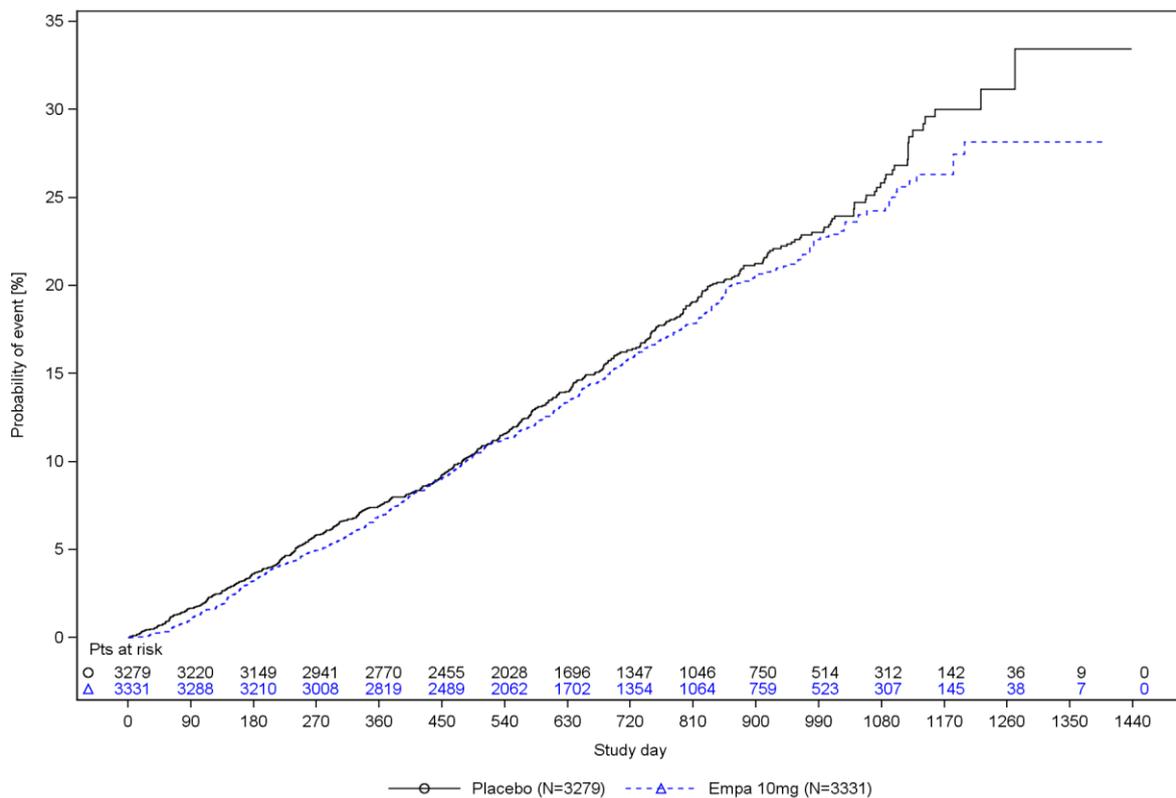


Figure R.5.1.1.1.1: 2 Time to all-cause mortality, Kaplan-Meier estimate - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

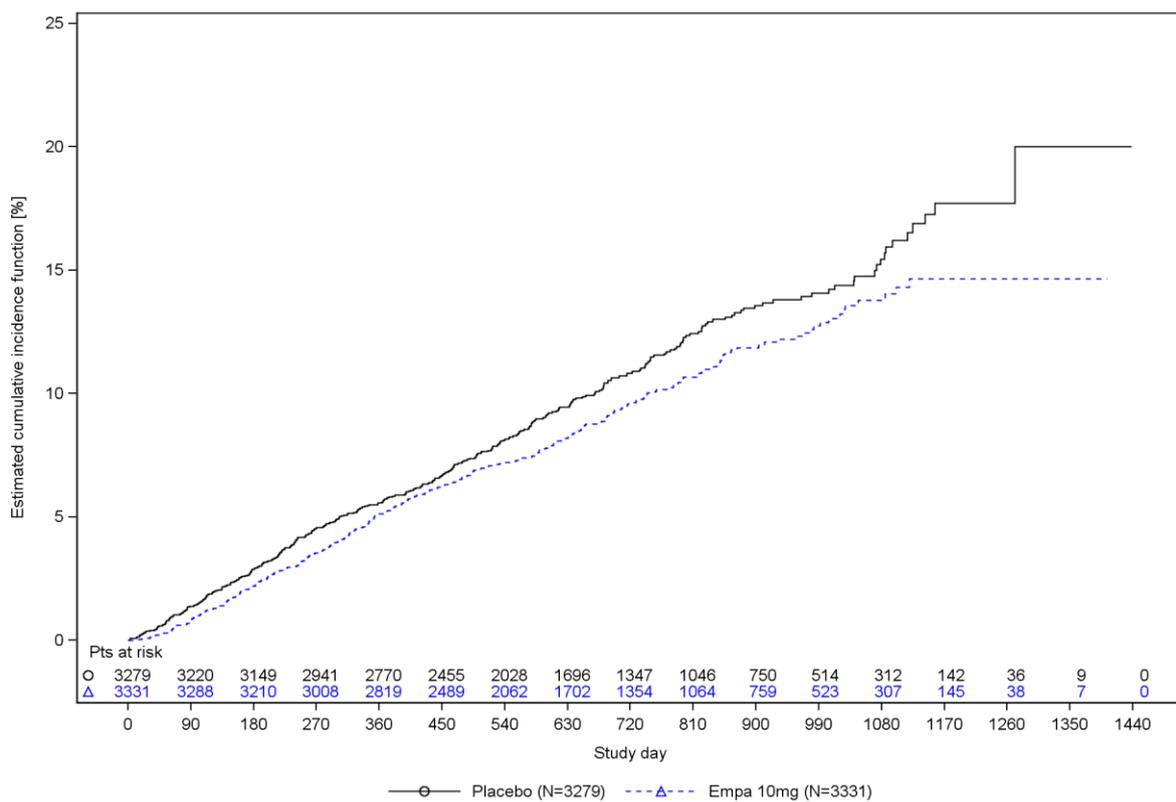


Figure R.5.1.1.1.2: 2 Time to adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 42: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

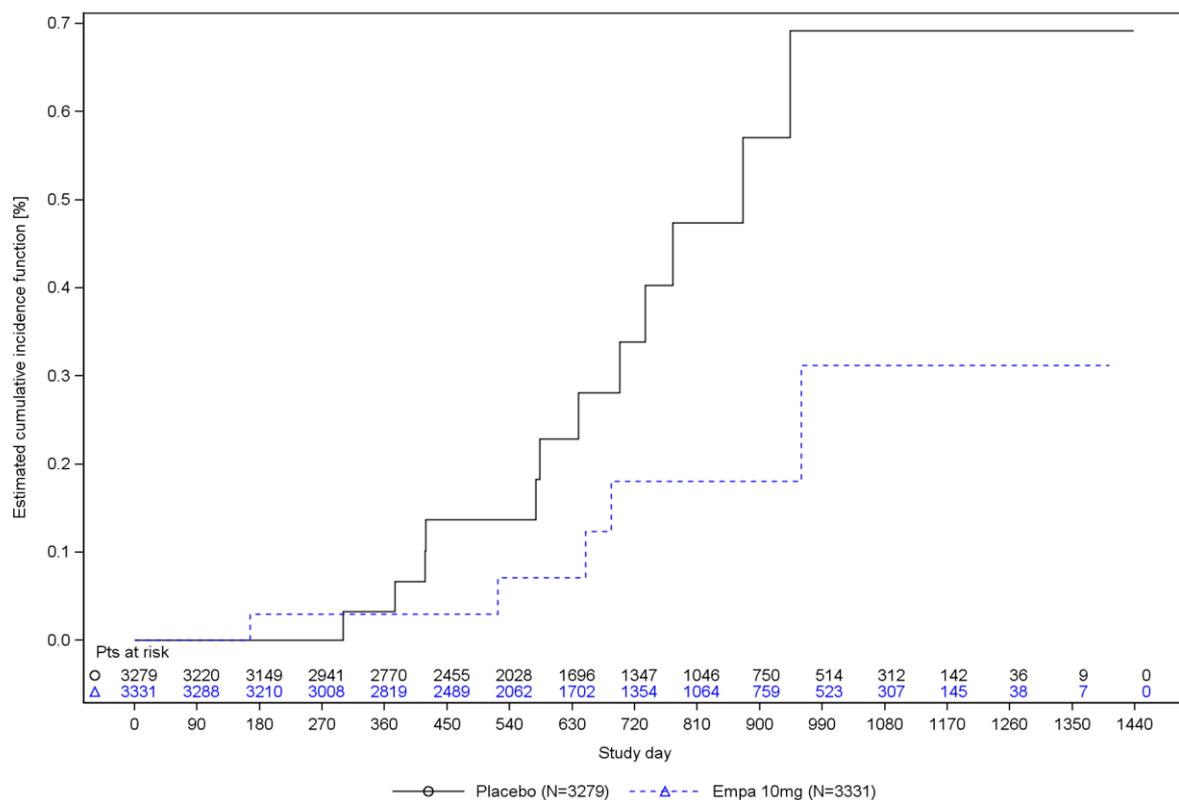


Figure R.5.1.1.1.3: 2 Time to adjudicated renal death, estimated cumulative incidence function (considering non-renal death as competing risk) - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR \geq 30 at baseline).

Abbildung 43: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt renaler Tod (mit nicht-renalem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

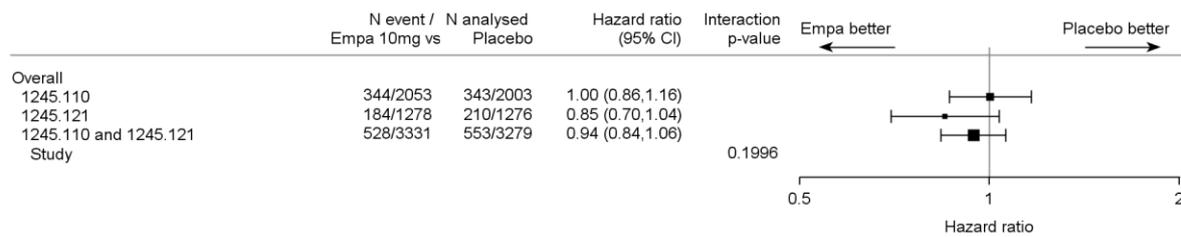


Figure R.5.1.1.1.1: 1 Forest Plot for time to all-cause mortality until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 44: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

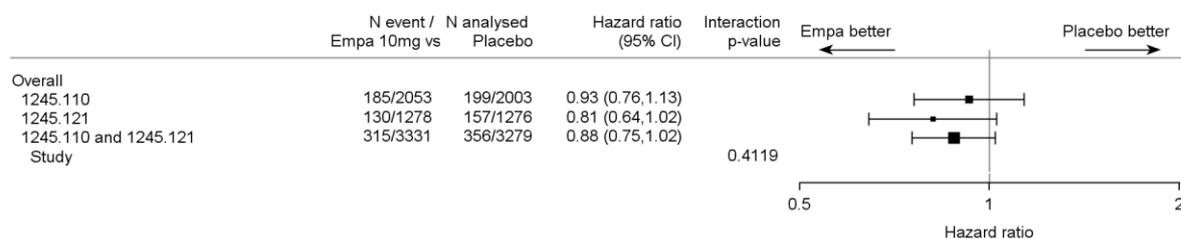


Figure R.5.1.1.1.2: 1 Forest Plot for time to adjudicated CV death until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 45: Forest-Plot für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

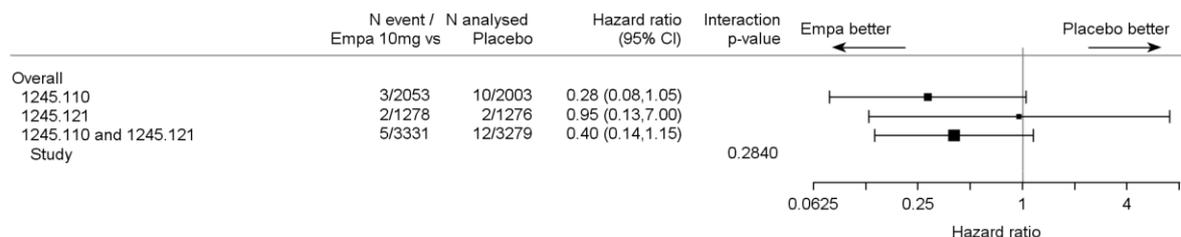


Figure R.5.1.1.1.3: 1 Forest Plot for time to adjudicated renal death until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 46: Forest-Plot für den Endpunkt Renaler Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.2 Morbidität – EMPEROR-Studien**4.3.1.4.2.1.2.1 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 4-102: Operationalisierung von Endpunkten zur renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^d	<p><u>Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärem Tod, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder ○ anhaltende^b eGFR <10/15^c ml/min/1,73 m² oder ○ renaler Tod (adjudiziert) oder ○ anhaltende^b Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung, bestehend aus den folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder • anhaltende^b eGFR <10/15^c ml/min/1,73 m² oder • renaler Tod (adjudiziert) oder • anhaltende^b Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ <p><u>Nierenversagen</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen, bestehend aus folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder • anhaltende^b eGFR <15 ml/min/1,73 m² <p><u>Akute Nierenschädigung</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung gemäß PT („acute kidney injury“).</p> <p><u>Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität:</u></p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Progression der Nierenerkrankung</u></p> <p>mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR</p> <p><u>Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m², dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhaltende^b eGFR <10/15^c ml/min/ 1,73 m² oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder • renaler Tod (adjudiziert) <p><u>Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m², dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhaltende^b eGFR<10/15^c ml/min/1,73 m² • dauerhafte Dialyse^a/Nierentransplantation oder <p><u>eGFR-Slope (ergänzend)</u></p> <p>Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Veränderung der eGFR über die Zeit(mittels Schätzung des eGFR „total slope“ (Neigung) für die mittlere Veränderung über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn).</p> <p><u>Details zu den Analysen</u></p> <p>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.</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [99, 100]).</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn. (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung des eGFR-Slopes erfolgte mittels Random-Coefficient Model mit „random intercept“ und „random slope“ (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.</p>
	<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: mindestens zweimal wöchentlich für mindestens 90 Tage.</p> <p>b: bestimmt durch zwei oder mehr konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen.</p> <p>c: eGFR <10 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn</p> <p>d: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m²: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter</p>

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Progression der Nierenerkrankung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nierenversagen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Akute Nierenschädigung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nieren-transplantation oder renaler Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nieren-transplantation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
eGFR-Slope	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); ITT: Intention-to-Treat; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Progression der Nierenerkrankung (oder kardiovaskulärer Tod)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler 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.

Nierenversagen

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.

Akute Nierenschädigung

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.

Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation (oder renaler Tod)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Renaler 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.

eGFR-Slope

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.

In den Analysen zur renalen Morbidität zeigen sich in den gepoolten Ergebnissen aus den EMPEROR-Studien konsistente Vorteile zugunsten von Empagliflozin (siehe Tabelle 4-104).

Für den primären kombinierten Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“ ist im Pooling eine signifikante Risikoreduktion um 15% im Empagliflozin-Arm zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,97]).

Für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ lässt sich für die in vergangenen Bewertungsverfahren ergänzend dargestellte Endpunktdefinition „Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 50\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR“ [86, 117] ein signifikanter positiver Effekt zugunsten von Empagliflozin in der gepoolten Analyse nachweisen. Es wird eine Risikoreduktion von 33% erreicht (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,93]).

Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion im Empagliflozin-Arm für den Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ (HR [95%-KI]: 0,73 [0,58; 0,92]).

Für den Endpunkt „Nierenversagen“ ist ein numerischer Vorteil ohne statistische Signifikanz zu verzeichnen.

Anhand der p-Werte aus den Interaktionstests nach Studie wurde keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien für die oben erwähnten Endpunkte beobachtet (siehe Tabelle 4-104). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Für die untersuchten weiteren kombinierten renalen Endpunkte werden numerische Vorteile ohne statistische Signifikanz beobachtet (siehe Tabelle 4-104). Dabei zeigt der Interaktionstests nach Studie für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ in der Definition „mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR“ ein Interaktions-p-Wert von 0,0427. In der EMPEROR-Reduced wird eine signifikante Risikoreduktion um 46% erreicht (HR [95%-KI]: 0,54 [0,34; 0,86]). Für EMPEROR-Preserved zeigt sich kein signifikanter Effekt und ein HR von 0,97 [0,73; 1,30].

In den einzelnen Komponenten der kombinierten Endpunkte zeigen die gepoolten Analysen numerische Vorteile zugunsten von Empagliflozin, die keine statistische Signifikanz erreichen. Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis war dabei im Empagliflozin-Arm konsistent geringer als im Placebo-Arm.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkte zur renalen Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p- Wert ^d
Renale Morbidität								
Endpunkte zur renalen Morbidität								
Progression der Nierenerkrankung^{e,f,g} oder kardiovaskulärer Tod^f								
(entspricht primärem Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)						p-Wert Interaktionstest ^h =0,1148		
EMPEROR pooled	3.279	472 (14,4)	10,11	3.331	411 (12,3)	8,54	0,85 [0,74; 0,97]	0,0144
Reduced	1.276	195 (15,3)	14,72	1.278	149 (11,7)	10,97	0,74 [0,60; 0,91]	0,0055
Preserved	2.003	277 (13,8)	8,29	2.053	262 (12,8)	7,58	0,92 [0,78; 1,09]	0,3469

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p- Wert ^d
Renale Morbidität								
Progression der Nierenerkrankung^g (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,3790								
EMPEROR pooled	3.279	85 (2,6)	1,84	3.331	59 (1,8)	1,24	0,67 [0,48; 0,93]	0,0183
Reduced	1.276	29 (2,3)	2,23	1.278	16 (1,3)	1,20	0,51 [0,28; 0,94]	0,0318
Preserved	2.003	56 (2,8)	1,69	2.053	43 (2,1)	1,26	0,73 [0,49; 1,09]	0,1259
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,1951								
EMPEROR pooled	3.279	37 (1,1)	0,80	3.331	28 (0,8)	0,59	0,65 [0,40; 1,07]	0,0900
Reduced	1.276	13 (1,0)	1,00	1.278	6 (0,5)	0,45	0,40 [0,15; 1,06]	0,0646
Preserved	2.003	24 (1,2)	0,72	2.053	22 (1,1)	0,64	0,74 [0,41; 1,34]	0,3216
Akute Nierenschädigung								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,6812								
EMPEROR pooled	3.279	166 (5,1)	2,91	3.331	125 (3,8)	2,14	0,73 [0,58; 0,92]	0,0072
Reduced	1.276	53 (4,2)	3,21	1.278	38 (3,0)	2,27	0,67 [0,44; 1,02]	0,0600
Preserved	2.003	113 (5,6)	2,78	2.053	87 (4,2)	2,08	0,75 [0,57; 0,99]	0,0449
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität								
Progression der Nierenerkrankung^g mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,0427								
EMPEROR pooled	3.279	141 (4,3)	3,09	3.331	120 (3,6)	2,55	0,83 [0,65; 1,06]	0,1335
Reduced	1.276	48 (3,8)	3,72	1.278	27 (2,1)	2,04	0,54 [0,34; 0,86]	0,0104
Preserved	2.003	93 (4,6)	2,84	2.053	93 (4,5)	2,75	0,97 [0,73; 1,30]	0,8446
Progression der Nierenerkrankung^g mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,3703								
EMPEROR pooled	3.279	54 (1,6)	1,17	3.331	44 (1,3)	0,92	0,78 [0,52; 1,16]	0,2137
Reduced	1.276	18 (1,4)	1,38	1.278	11 (0,9)	0,82	0,56 [0,26; 1,18]	0,1281

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p- Wert ^d
Renale Morbidität								
Preserved	2.003	36 (1,8)	1,08	2.053	33 (1,6)	0,96	0,86 [0,54; 1,39]	0,5397
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^g <10/15 ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,2999								
EMPEROR pooled	3.279	38 (1,2)	0,82	3.331	28 (0,8)	0,59	0,66 [0,41; 1,08]	0,1011
Reduced	1.276	14 (1,1)	1,07	1.278	7 (0,5)	0,52	0,43 [0,17; 1,06]	0,0674
Preserved	2.003	24 (1,2)	0,72	2.053	21 (1,0)	0,61	0,75 [0,41; 1,36]	0,3393
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR ^g <10/15 ml/min/1,73 m ²								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,1460								
EMPEROR pooled	3.279	28 (0,9)	0,60	3.331	25 (0,8)	0,52	0,78 [0,45; 1,35]	0,3737
Reduced	1.276	12 (0,9)	0,92	1.278	6 (0,5)	0,45	0,43 [0,16; 1,16]	0,0968
Preserved	2.003	16 (0,8)	0,48	2.053	19 (0,9)	0,55	0,97 [0,49; 1,90]	0,9211
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter Endpunkte^f								
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,0778								
EMPEROR pooled	3.279	120 (3,7)	2,63	3.331	106 (3,2)	2,25	0,86 [0,66; 1,12]	0,2638
Reduced	1.276	39 (3,1)	3,03	1.278	23 (1,8)	1,74	0,57 [0,34; 0,96]	0,0332
Preserved	2.003	81 (4,0)	2,47	2.053	83 (4,0)	2,45	1,00 [0,73; 1,35]	0,9755
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,5072								
EMPEROR pooled	3.279	61 (1,9)	1,32	3.331	44 (1,3)	0,93	0,70 [0,47; 1,03]	0,0716
Reduced	1.276	19 (1,5)	1,46	1.278	11 (0,9)	0,83	0,53 [0,25; 1,13]	0,1010
Preserved	2.003	42 (2,1)	1,27	2.053	33 (1,6)	0,97	0,76 [0,48; 1,19]	0,2291
anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,6551								
EMPEROR pooled	3.279	30 (0,9)	0,65	3.331	28 (0,8)	0,59	0,89 [0,53; 1,49]	0,6595
Reduced	1.276	8 (0,6)	0,61	1.278	6 (0,5)	0,45	0,63 [0,22; 1,84]	0,4001
Preserved	2.003	22 (1,1)	0,66	2.053	22 (1,1)	0,64	0,95 [0,52; 1,71]	0,8536
anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²								
p-Wert Interaktionstest ^h =0,3009								
EMPEROR pooled	3.279	23 (0,7)	0,50	3.331	17 (0,5)	0,36	0,61 [0,32; 1,16]	0,1324
Reduced	1.276	5 (0,4)	0,38	1.278	2 (0,2)	0,15	0,24 [0,04; 1,36]	0,1072

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p- Wert ^d
Renale Morbidität								
Preserved	2.003	18 (0,9)	0,54	2.053	15 (0,7)	0,44	0,69 [0,34; 1,40]	0,3019
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation ⁱ				p-Wert Interaktionstest ^h =0,3353				
EMPEROR pooled	3.279	20 (0,6)	0,34	3.331	14 (0,4)	0,24	0,67 [0,34; 1,32]	0,2437
Reduced	1.276	9 (0,7)	0,54	1.278	4 (0,3)	0,24	0,46 [0,14; 1,52]	0,2037
Preserved	2.003	11 (0,5)	0,27	2.053	10 (0,5)	0,24	0,82 [0,35; 1,94]	0,6489
anhaltende eGFR <10/15 ^g ml/min/1,73 m ²				p-Wert Interaktionstest ^h =0,2910				
EMPEROR pooled	3.279	12 (0,4)	0,26	3.331	12 (0,4)	0,25	0,87 [0,39; 1,95]	0,7333
Reduced	1.276	4 (0,3)	0,31	1.278	2 (0,2)	0,15	0,32 [0,05; 1,88]	0,2052
Preserved	2.003	8 (0,4)	0,24	2.053	10 (0,5)	0,29	1,01 [0,39; 2,63]	0,9756
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.								
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 und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).								
e: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR <10/15 ^g ml/min/1,73 m ² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%								
f: Die Ergebnisse der Endpunktkomponenten „renaler Tod“ und „kardiovaskulärer Tod“ sind in Abschnitt 4.3.1.4.2.1.1 dargestellt.								
g: unter Verwendung des Schwellenwerts von <10 ml/min/1,73 m ² für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn								
h: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).								
i: Bei keinem Patienten in den EMPEROR-Studien wurde im Studienverlauf eine Nierentransplantation durchgeführt, daher entspricht dieses Ergebnis dem Ergebnis des Endpunkts Zeit bis zur dauerhaften Dialyse.								
(CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre								

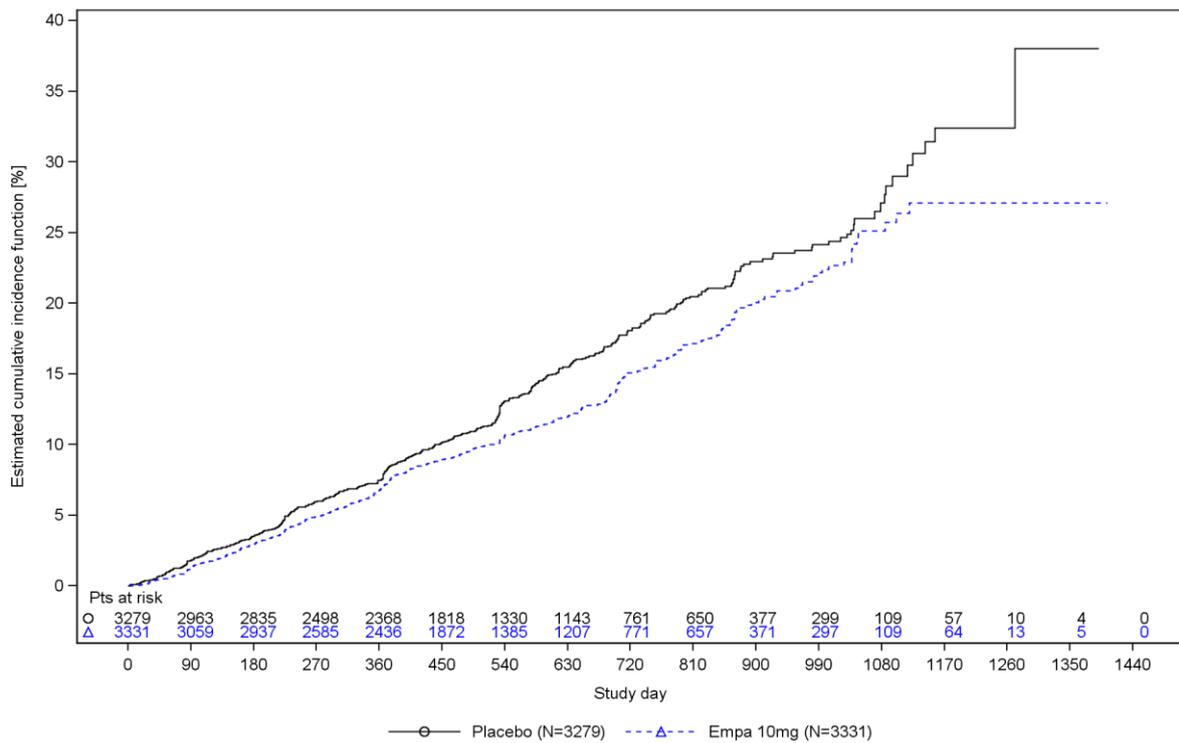


Figure R.5.1.1.2.1: 2 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1) or adjudicated CV death, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR >= 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), adjudicated renal death or a sustained decline of >=40% in eGFR from baseline

Abbildung 47: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation,)

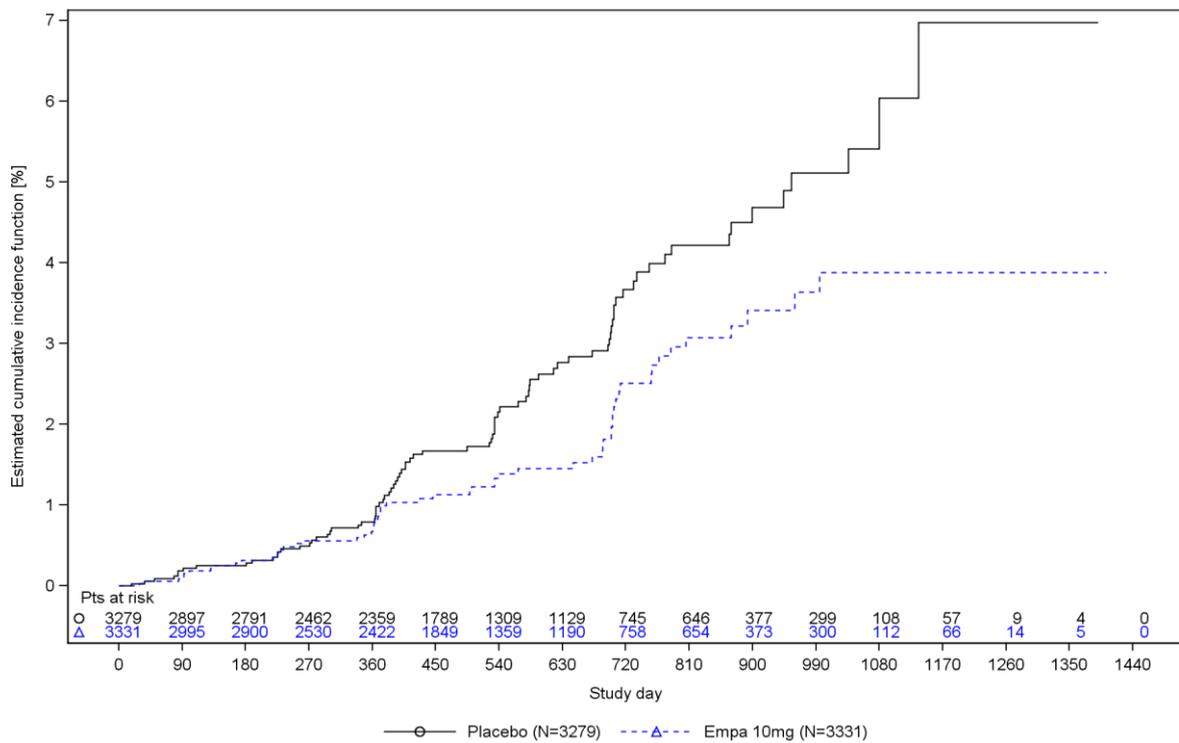


Figure R.5.1.1.2.3: 2 Time to first occurrence of kidney disease progression (definition 2), estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR ≥ 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), adjudicated renal death or a sustained decline of ≥50% in eGFR from baseline

Abbildung 48: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥50% für die anhaltende Reduktion der eGFR (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

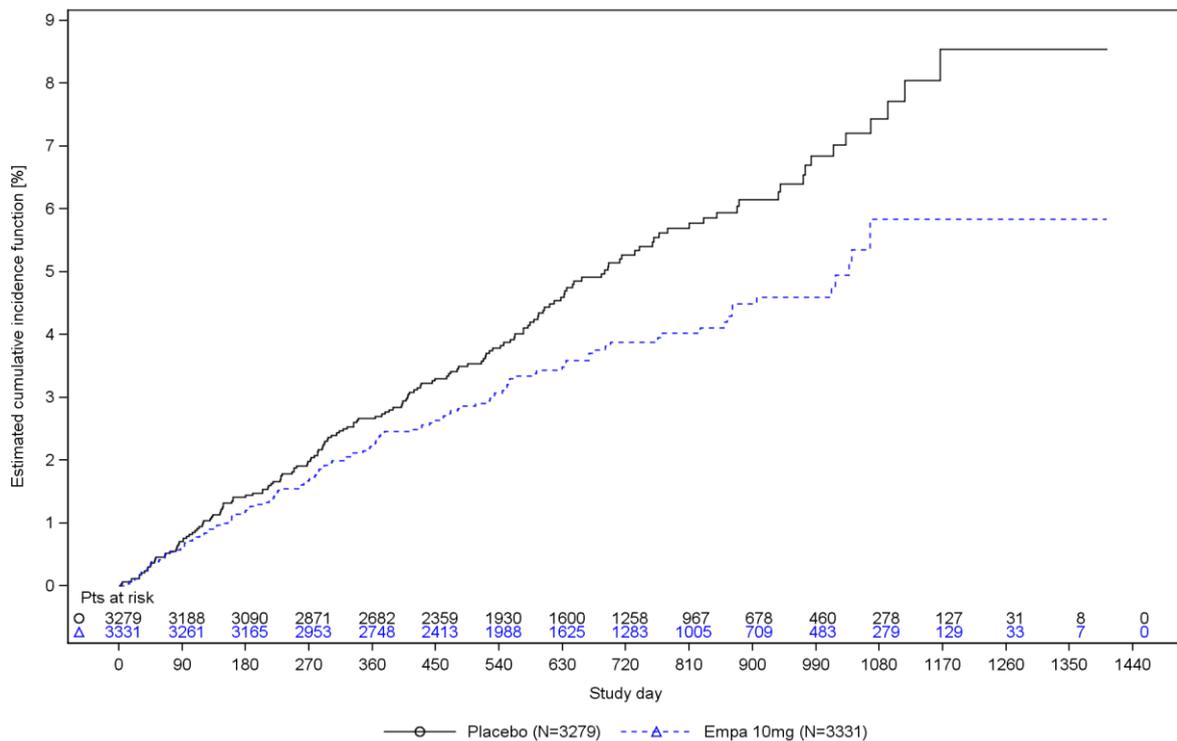


Figure R.5.1.1.2.14: 2 Time to first occurrence of acute kidney injury, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Acute kidney injury is defined as events with the MedDRA Preferred Term "acute kidney injury".
 MedDRA version: 25.0.

Abbildung 49: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „eGFR-Slope“ wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 1,390 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht (siehe Tabelle 4-105). Auch in den Einzelstudien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für eGFR-Slope aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) (ergänzend)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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]	
eGFR-Slope							
EMPEROR pooled	3.166	-0,195 [-0,448; 0,058]	-2,307 [-2,541; -2,074]	3.240	-2,682 [-2,931; -2,432]	-0,917 [-1,147 -0,687]	1,390 [1,063; 1,718] <0,0001
Reduced	1.221	-0,841 [-1,268; -0,415]	-1,851 [-2,377; -1,325]	1.234	-2,632 [-3,054; -2,209]	-0,599 [-1,074; -0,044]	1,292 [0,556; 2,028] 0,0006
Preserved	1.945	0,129 [-0,185; 0,443]	-2,436 [-2,693; -2,180]	2.006	0,157 [-3,078; -2,462]	-1,014 [-1,268; -0,760]	1,422 [1,062; 1,783] <0,0001
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.							
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.							
b: Random-Intercept Random-Coefficient-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.							
c: eGFR-Slope (ml/min/1,73 m ²) Änderung zu Studienbeginn, total slope.							
(CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten							

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Forest-Plots zu den weiteren kombinierten renalen Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

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

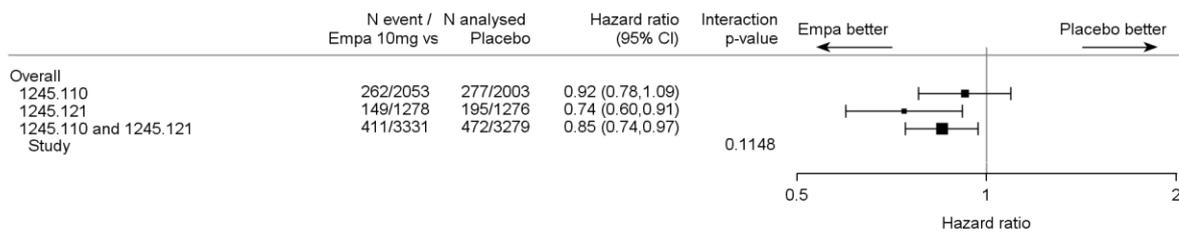


Figure R.5.1.1.2.1: 1 Forest Plot for time to first occurrence of kidney disease progression (definition 1) or adjudicated CV death until the end of planned treatment period - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR ≥ 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), adjudicated renal death or a sustained decline of ≥ 40% in eGFR from baseline.

Abbildung 50: Forest Plot zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

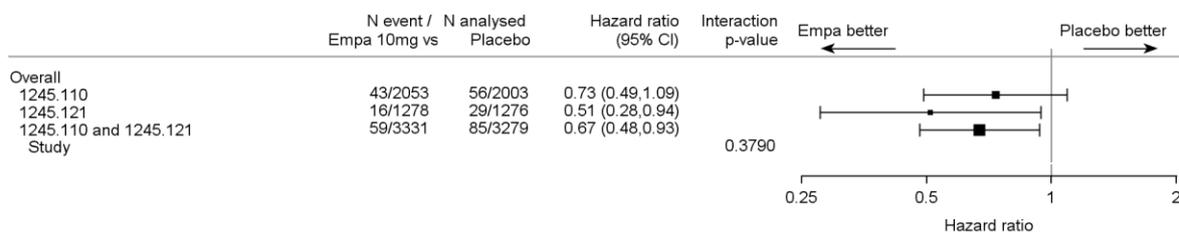


Figure R.5.1.1.2.3: 1 Forest Plot for time to first occurrence of kidney disease progression (definition 2) until the end of planned treatment period - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Kidney disease progression is defined as end stage kidney disease, a sustained decline in eGFR from baseline (to < 15 for patients with baseline eGFR ≥ 30 and to < 10 for patients with baseline eGFR < 30), adjudicated renal death or a sustained decline of ≥ 50% in eGFR from baseline.

Abbildung 51: Forest Plot zum Endpunkt Progression der Nierenerkrankung (mit einer prozentualen Abnahme um ≥50% für die anhaltende Reduktion der eGFR aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

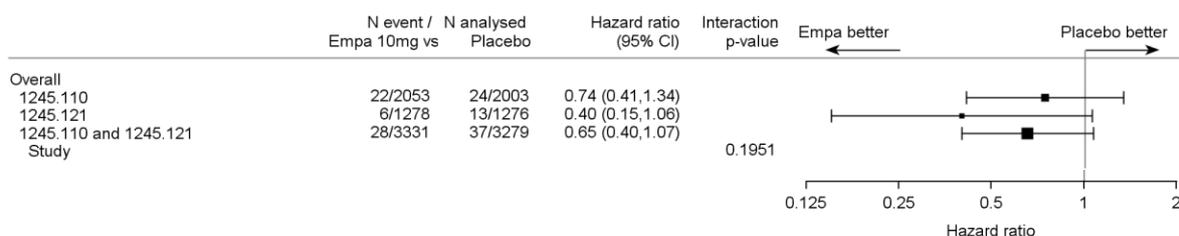


Figure R.5.1.1.2.12: 1 Forest Plot for time to first occurrence of ESKD or sustained decline in eGFR to <15mL/min/1.73m2 until the end of planned treatment period - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 ESKD = End stage kidney disease is defined as chronic dialysis or renal transplant.

Abbildung 52: Forest Plot zum Endpunkt Nierenversagen aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

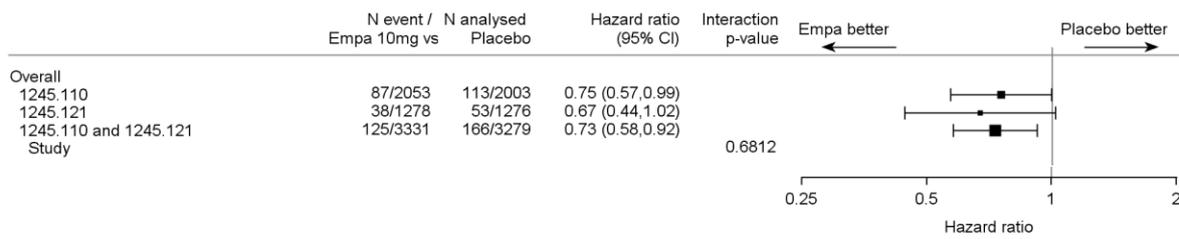


Figure R.5.1.1.2.14: 1 Forest Plot for time to first occurrence of acute kidney injury until the end of planned treatment period - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
 Acute kidney injury is defined as events with the MedDRA Preferred Term "acute kidney injury".
 MedDRA version: 25.0.

Abbildung 53: Forest Plot zum Endpunkt Akute Nierenschädigung aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.2.2 Kardiovaskuläre Morbidität

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^b	<p><u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten von HHF (adjudiziert) • Auftreten von HHF (adjudiziert; inklusive wiederholter Ereignisse) <p><u>MACE</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE, bestehend aus den folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert) oder • Myokardinfarkt^a (adjudiziert) oder • Schlaganfall (adjudiziert) oder • kardiovaskulärer Tod (adjudiziert) <p><u>Myokardinfarkt</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Myokardinfarkts^a (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich)</p> <p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schlaganfalls (adjudiziert) (tödlich oder nicht-tödlich).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [99, 100]).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn. (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [139, 140]).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
	<p>a: exkl. Stumme MI.</p> <p>b: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Myokardinfarkt</p>

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre 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
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
MACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Myokardinfarkt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schlaganfall	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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.

MACE

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

Myokardinfarkt

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ 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.

Schlaganfall

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ 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 kardiovaskulären Morbidität (siehe Tabelle 4-108) zeigen sich signifikante Risikoreduktionen hinsichtlich der „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“. Sowohl für das erste Auftreten als auch für die Operationalisierung einschließlich wiederholter Ereignisse wird eine Risikoreduktion um 30% im Pooling erreicht (HR [95%-KI]: 0,70 [0,62; 0,79] bzw. HR [95%-KI]: 0,70 [0,61; 0,82]).

Weiterhin zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin für den Endpunkt „MACE“. Hier wird eine Risikoreduktion von 21% im Pooling erreicht. (HR [95%-KI]: 0,79 [0,72; 0,88]).

Für die Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse im Pooling oder in den Einzelstudien.

Für alle kardiovaskulären Endpunkte wurde anhand des p-Werts aus dem Interaktionstest nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (siehe Tabelle 4-108). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für kardiovaskuläre Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Kardiovaskuläre Morbidität								
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7271								
EMPEROR pooled	3.279	569 (17,4)	10,76	3.331	422 (12,7)	7,54	0,70 [0,62; 0,79]	<0,001
Reduced	1.276	275 (21,6)	18,73	1.278	199 (15,6)	12,76	0,69 [0,57; 0,83]	<0,0001
Preserved	2.003	294 (14,7)	7,70	2.053	223 (10,9)	5,52	0,71 [0,60; 0,85]	0,0001
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8780								
EMPEROR pooled	3.279	569 (17,4) 899 ^g	15,39	3.331	422 (12,7) 663 ^g	11,14	0,70 [0,61; 0,82] ^f	<0,0001
Reduced	1.276	275 (21,6) 443 ^g	26,40	1.278	199 (15,6) 317 ^g	18,70	0,70 [0,57; 0,88] ^f	0,0016
Preserved	2.003	294 (14,7) 456 ^g	10,96	2.053	223 (10,9) 346 ^g	8,13	0,70 [0,57; 0,86] ^f	0,0008
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt ^h , Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2563								
EMPEROR pooled	3.279	843 (25,7)	16,23	3.331	709 (21,3)	12,92	0,79 [0,72; 0,88]	<0,0001
Reduced	1.276	376 (29,5)	25,93	1.278	297 (23,2)	19,31	0,75 [0,64; 0,87]	0,0002
Preserved	2.003	467 (23,3)	12,48	2.053	412 (20,1)	10,43	0,83 [0,73; 0,95]	0,0075
Myokardinfarkt^h p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6546								
EMPEROR pooled	3.279	39 (1,2)	0,67	3.331	52 (1,6)	0,88	1,31 [0,87; 1,99]	0,2007
Reduced	1.276	12 (0,9)	0,72	1.278	14 (1,1)	0,83	1,14 [0,52; 2,47]	0,7450
Preserved	2.003	27 (1,3)	0,65	2.053	38 (1,9)	0,90	1,38 [0,84; 2,27]	0,1972
Schlaganfall p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3225								
EMPEROR pooled	3.279	87 (2,7)	1,51	3.331	99 (3,0)	1,69	1,11 [0,83; 1,49]	0,4636
Reduced	1.276	20 (1,6)	1,20	1.278	29 (2,3)	1,73	1,44 [0,81; 2,54]	0,2120
Preserved	2.003	67 (3,3)	1,63	2.053	70 (3,4)	1,67	1,02 [0,73; 1,43]	0,8986

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Kardiovaskuläre Morbidität								
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>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.</p> <p>c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.</p> <p>d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>f: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn.</p> <p>g: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>h: exkl. Summe MI</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Myokardinfarkt; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre</p>								

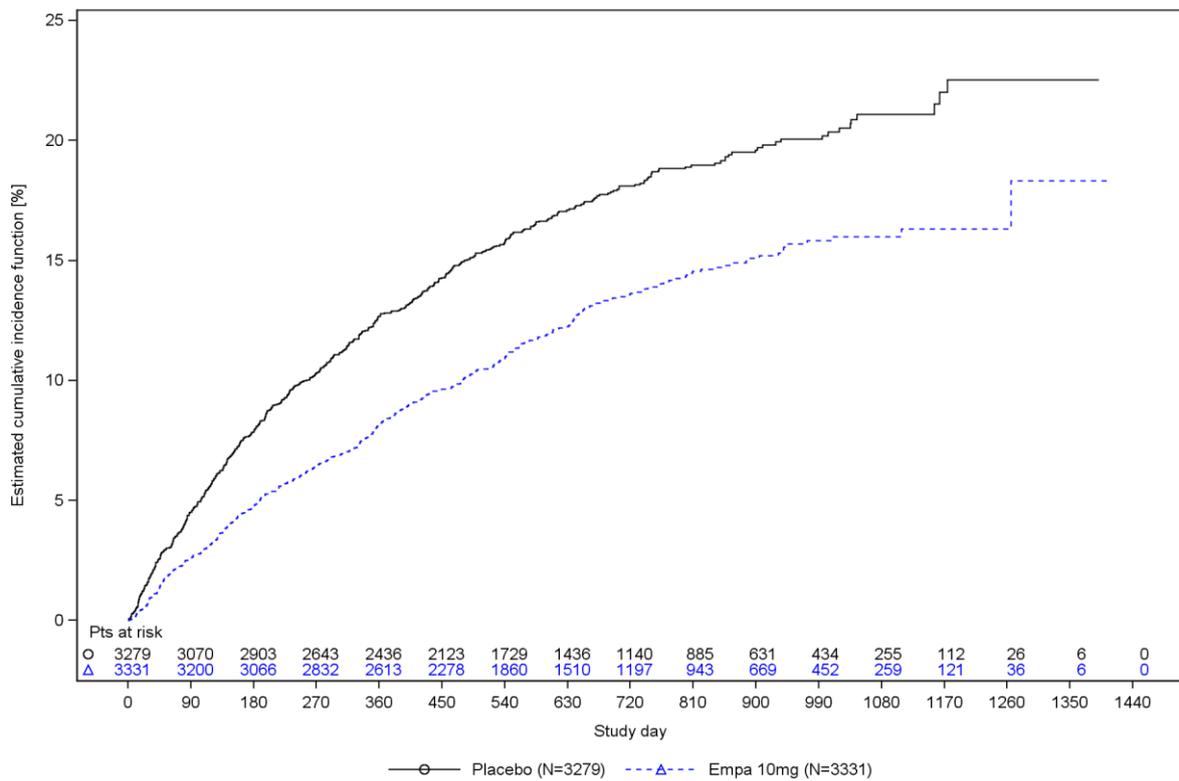


Figure R.5.1.1.3.4: 2 Time to first occurrence of an adjudicated HHF, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 54: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

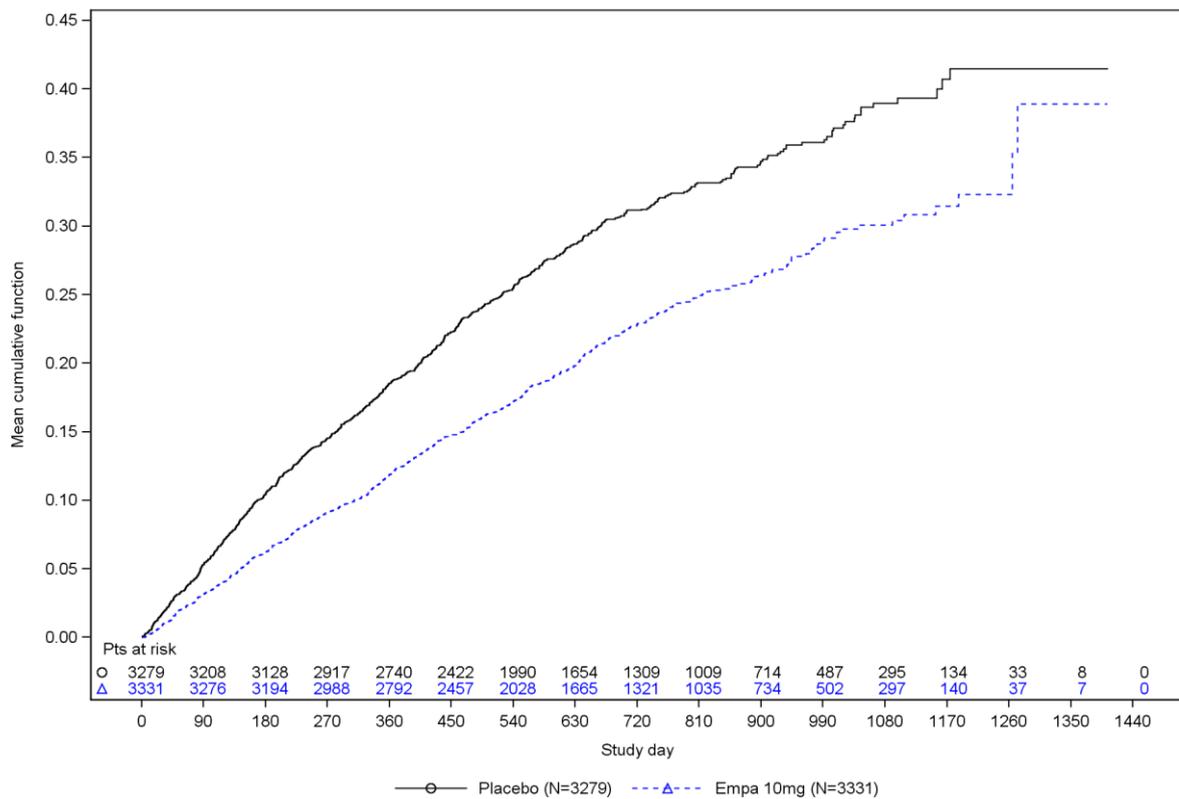


Figure R.5.1.1.3.5: 2 Occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent), mean cumulative function - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 55: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

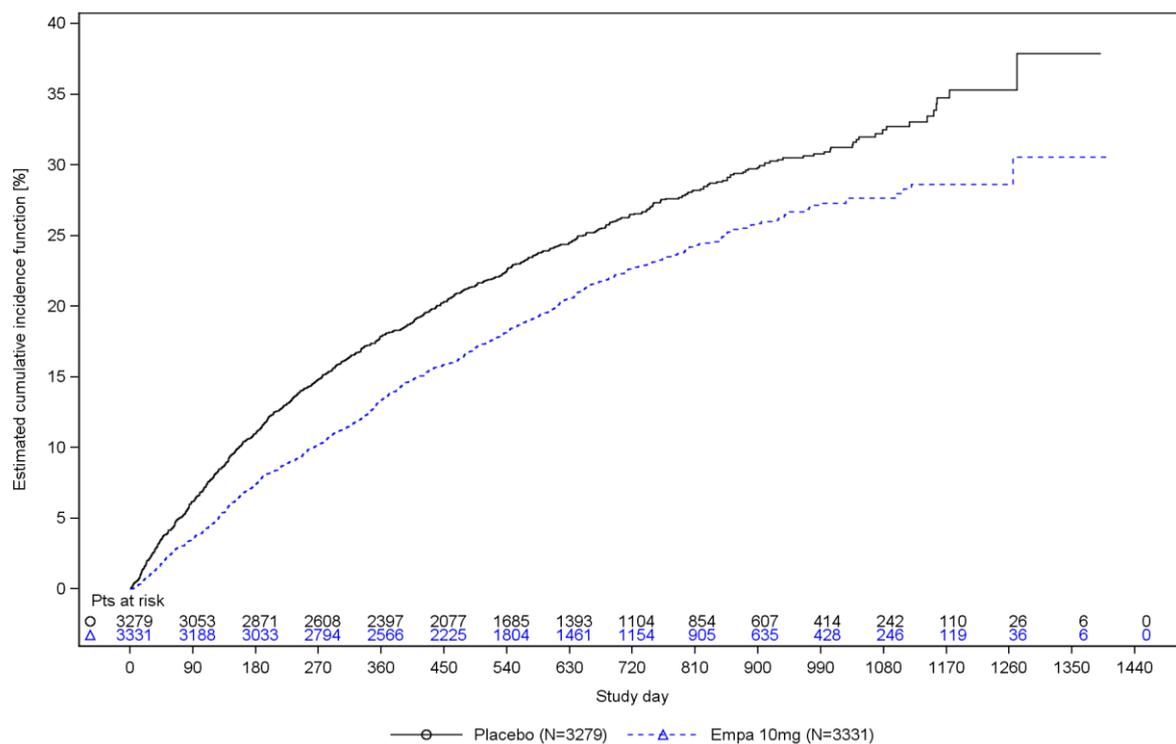


Figure R.5.1.1.3.1: 2 Time to first occurrence of an adjudicated major cardiovascular event, estimated cumulative incidence function (considering non-CV death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
 Adjudicated major cardiovascular events are defined as adjudicated CV death, adjudicated fatal or non-fatal myocardial infarction (excluding silent MIs), adjudicated stroke or adjudicated hospitalization for heart failure.

Abbildung 56: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt MACE (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

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

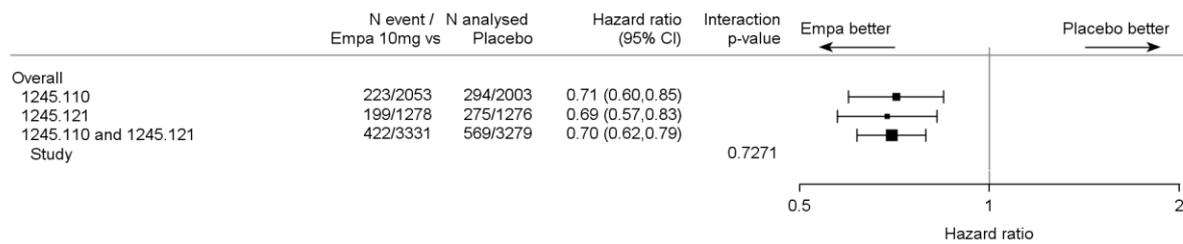


Figure R.5.1.1.3.4: 1 Forest Plot for time to first occurrence of an adjudicated HHF until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 57: Forest Plot zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

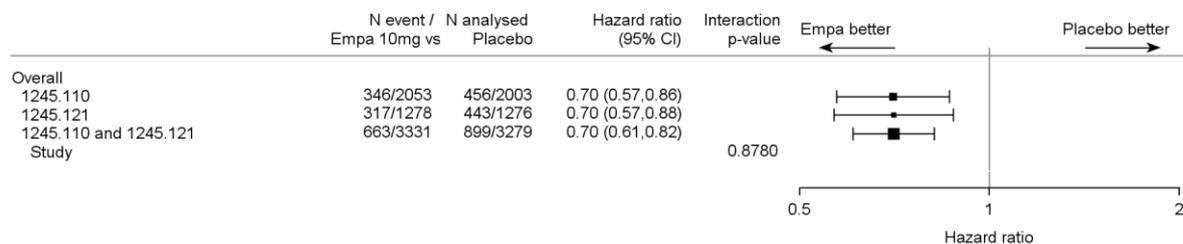


Figure R.5.1.1.3.5: 1 Forest Plot for adjudicated HHF (first and recurrent) Results from Joint Frailty Model for adjudicated HHF and adjudicated CV death (terminal event) until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 58: Forest Plot zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

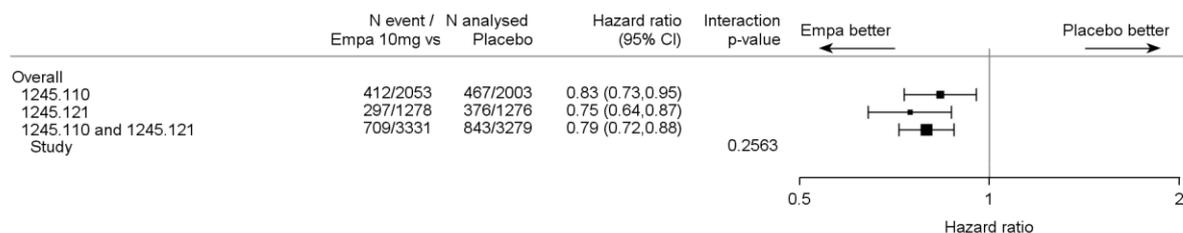


Figure R.5.1.1.3.1: 1 Forest Plot for time to first occurrence of an adjudicated major cardiovascular event until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
Adjudicated major cardiovascular events are defined as adjudicated CV death, adjudicated fatal or non-fatal myocardial infarction (excluding silent MIs), adjudicated stroke or adjudicated hospitalization for heart failure.

Abbildung 59: Forest Plot zum Endpunkt MACE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

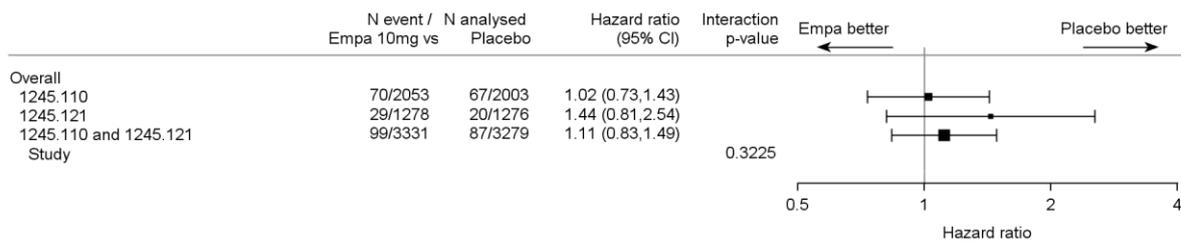


Figure R.5.1.1.3.3: 1 Forest Plot for time to first occurrence of an adjudicated stroke until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 60: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

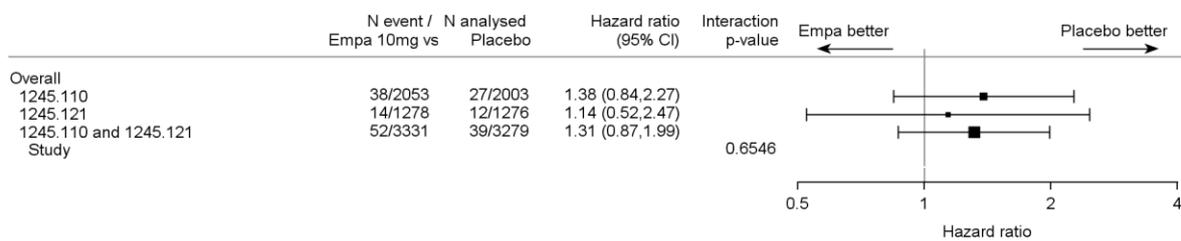


Figure R.5.1.1.3.2: 1 Forest Plot for time to first occurrence of an adjudicated myocardial infarction until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline). Includes fatal and non-fatal MIs. Silent MIs are excluded.

Abbildung 61: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt aus EMPEROR Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.2.3 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkten zur Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^b	<p><u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse) <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn. (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>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, Studie, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [139, 140]).</p> <p>Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>
<p>a: exkl. Stumme MI. b: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MI: Myokardinfarkt</p>	

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials 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-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Hospitalisierung jeglicher Ursache	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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 die Gesamthospitalisierungen zeigen sich signifikante positive Effekte zugunsten von Empagliflozin (siehe Tabelle 4-111). Für das erste Auftreten wird eine relative Risikoreduktion um 9% im Pooling (HR [95%-KI]: 0,91 [0,85; 0,97]) erreicht (siehe Tabelle 4-111). Für die Operationalisierung *Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)* beträgt die Risikoreduktion ebenfalls 9% im Pooling (HR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 0,98]).

Für die Endpunkte zu Gesamthospitalisierungen wurde anhand des p-Werts aus dem Interaktionstest nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (siehe Tabelle 4-111). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo	
	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	N ^a	n ^b (%)	Ereignis- rate pro 100 PJ ^c	HR ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
Gesamthospitalisierungen								
Hospitalisierung jeglicher Ursache							p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0866	
EMPEROR pooled	3.279	1.565 (47,7)	37,72	3.331	1.502 (45,1)	34,39	0,91 [0,85; 0,97]	0,0070
Reduced	1.276	589 (46,2)	48,85	1.278	528 (41,3)	40,72	0,84 [0,75; 0,94]	0,0036
Preserved	2.003	976 (48,7)	33,16	2.053	974 (47,4)	31,72	0,95 [0,87; 1,04]	0,2400
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2456	
EMPEROR pooled	3.279	1.565 (47,7) 3.292 ^g	56,37	3.331	1.502 (45,1) 3.099 ^g	52,08	0,91 [0,83; 0,98] ^f	0,0193
Reduced	1.276	589 (46,2) 1.188 ^g	70,79	1.278	528 (41,3) 1.064 ^g	62,76	0,85 [0,74; 0,98] ^f	0,0265
Preserved	2.003	976 (48,7) 2.104 ^g	50,56	2.053	974 (47,4) 2.035 ^g	47,82	0,94 [0,85; 1,04] ^f	0,2372
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.</p> <p>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.</p> <p>c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.</p> <p>d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>f: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Studie, Geschlecht und LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn</p> <p>g: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre</p>								

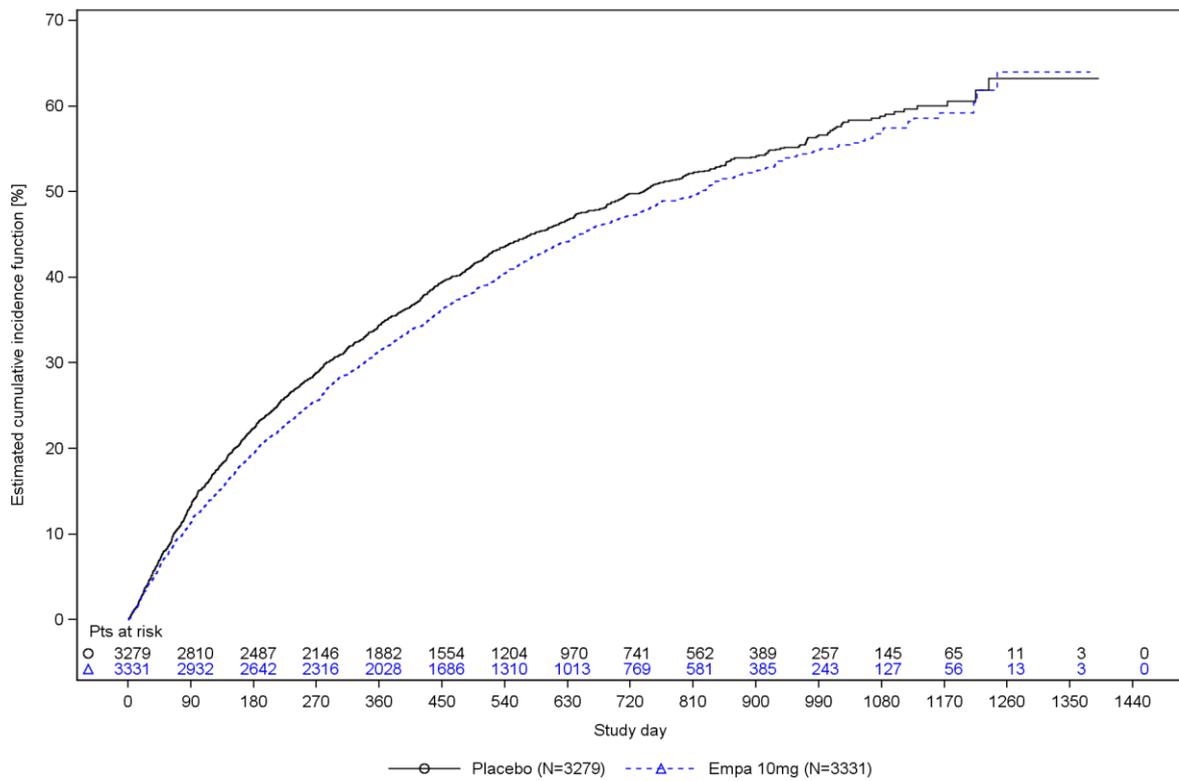


Figure R.5.1.1.3.6: 2 Time to first occurrence of all-cause hospitalization, estimated cumulative incidence function (considering all-cause death as competing risk) - RS
 Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 62: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursacher als konkurrierendes Risiko) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

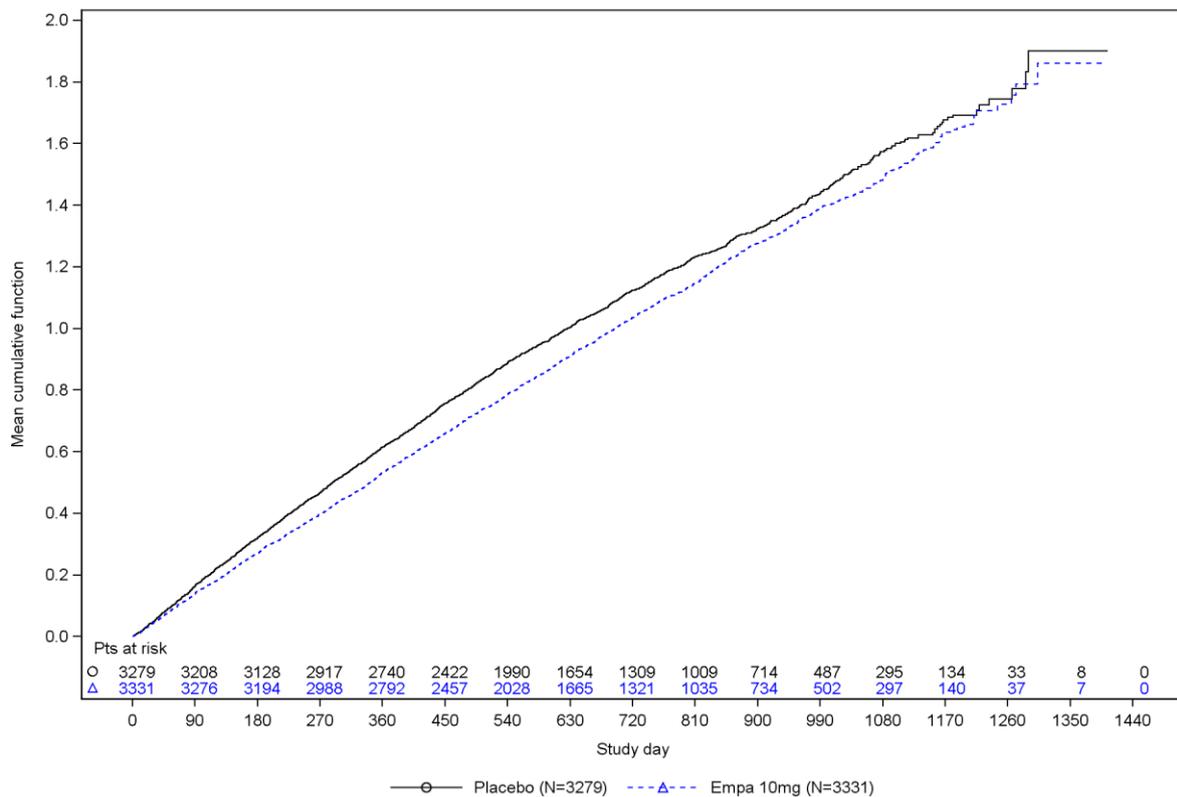


Figure R.5.1.1.3.7: 2 Occurrence of all-cause hospitalization (first and recurrent), mean cumulative function - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).

Abbildung 63: Mean Cumulative Function-Kurve zum Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

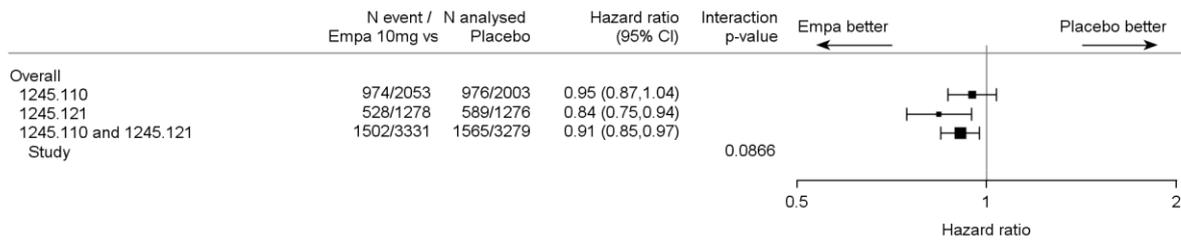


Figure R.5.1.1.3.6: 1 Forest Plot for time to first occurrence of all-cause hospitalization until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 64: Forest Plot zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

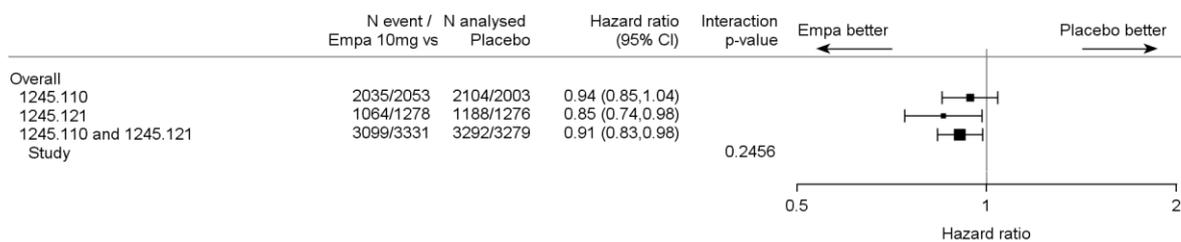


Figure R.5.1.1.3.7: 1 Forest Plot for all-cause hospitalization (first and recurrent) Results from Joint Frailty Model for adjudicated HHF and all-cause death (terminal event) until the end of planned treatment period - RS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 65: Forest Plot zum Endpunkt Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand – EMPEROR-Studien

4.3.1.4.2.1.3.1 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 4-112: Operationalisierung von Endpunkten zum KCCQ

Studie	Operationalisierung				
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^a	<p><u>KCCQ</u></p> <p>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:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • 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) </td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">} Total Symptom Score (TSS)</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">} Clinical Summary Score (CSS)</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">} Overall Summary Score (OSS)</td> </tr> </table> </div> <p>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.</p> <p>Es wurden Responderanalysen für den Summenscore KCCQ-OSS mit folgenden Responsekriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung um mindestens 5 Punkte • Verbesserung um mindestens 5 Punkte • Verschlechterung um mindestens 15 Punkte • Verbesserung um mindestens 15 Punkte <p>basierend auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode durchgeführt („last value during planned treatment period“).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Effektschätzer wurden wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das RR wurde mittels Log-Linked-Poisson-Modell- mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert- zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI 	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
<ul style="list-style-type: none"> • 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)		

Studie	Operationalisierung
	<p>nach Wald und korrespondierender p-Wert wurden berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <ul style="list-style-type: none"> Das OR wurde mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetes-status zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. <p>Für den Fall, dass 0% oder 100% der Patienten einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten erfolgte die Berechnung unter Verwendung von Firth' Penalized Maximum Likelihood Schätzung.</p> <p>Deskriptive Werte im Zeitverlauf werden tabellarisch und als graphische Darstellungen ergänzend dargestellt.</p>
<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TTS: Total Symptom Score</p>	

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität (KCCQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Lebensqualität (KCCQ)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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.

Neben den Responderanalysen zum KCCQ-OSS wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Ergebnisse der Responderanalysen einzuordnen:

Zum einen werden zur Interpretation der Ergebnisse der Analysen zum Responsekriterium von 15 Punkten Auswertungen vorgelegt, die die Verteilung der Werte für den KCCQ-OSS zu Studienbeginn zeigen (Tabelle 4-117). Diese ist wichtig, um einzuordnen, wie viele Patienten theoretisch überhaupt eine Verbesserung oder eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität auf Basis des Responsekriteriums erreichen hätten können (methodischer Aspekt). Zugleich vermittelt die Auswertung einen Eindruck davon, wie hoch die Lebensqualität der Patienten zu Studienbeginn war und ob vor diesem Hintergrund eher eine Verbesserung der Lebensqualität oder die Vermeidung einer Verschlechterung zu erwarten war. Bewertet man diesen Aspekt zusammen mit dem zu erwartenden Verlauf der Lebensqualität vor dem Hintergrund der Progredienz der Erkrankung, lassen sich die in den Responderanalysen beobachteten Ergebnisse medizinisch sinnvoller einordnen.

Darüber hinaus werden als Hintergrundinformation zu den Responderanalysen Auswertungen zur Anzahl der Patienten je Visite, die in der Analyse berücksichtigt wurden, vorgelegt (Tabelle 4-115), sowie eine Auswertung der Zeit bis zum letzten verfügbaren KCCQ-OSS-Wert (Tabelle 4-116).

Ergänzend zu den Responderanalysen werden die deskriptive Werte für KCCQ-OSS im Zeitverlauf dargestellt (Tabelle 4-118).

Responderanalysen zum KCCQ

Die zum KCCQ durchgeführten Responderanalysen zeigen zum etablierten Responsekriterium von 5 Punkten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin in der gepoolten Analyse. Dies trifft sowohl auf die Operationalisierung *Verbesserung um mindestens 5 Punkte* als auch *Verschlechterung um mindestens 5 Punkte* zu (Tabelle 4-114).

Für die zum Responsekriterium von 15 unkten durchgeführten Auswertungen sind für die Operationalisierung *Verschlechterung um mindestens 15 Punkte* ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin zu beiden Erhebungszeitpunkten zu beobachten. Für die Operationalisierung *Verbesserung um mindestens 15 Punkte* zeigt sich ein numerischer Vorteil, der keine statistische Signifikanz erreicht. Zu beachten ist hierbei, dass rund 24% der eingeschlossenen Patienten einen Wert von >85 Punkten zu Studienbeginn vorwiesen und

somit nicht in die Analyse eingehen. Daher – und auch vor dem Hintergrund der Progredienz der Erkrankung – ist die Auswertung zur „Verschlechterung“ hier primär relevant.

Für Endpunkte zum KCCQ wurde anhand des p-Werts aus den Interaktionstests nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (Tabelle 4-114).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für KCCQ-OSS (Responder-Analysen) – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Responderanalysen							
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	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 mindestens 5 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8048			
EMPEROR pooled	3.108	902 (29,0)	3.185	800 (25,1)	0,82 [0,73; 0,91]	0,87 [0,80; 0,94]	0,0005
Reduced	1.196	323 (27,0)	1.220	289 (23,7)	0,84 [0,69; 1,01]	0,88 [0,77; 1,01]	0,0645
Preserved	1.912	579 (30,3)	1.965	511 (26,0)	0,80 [0,69; 0,93]	0,86 [0,78; 0,95]	0,0028
Verbesserung um mindestens 5 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1511			
EMPEROR pooled	3.108	1.325 (42,6)	3.185	1.500 (47,1)	1,22 [1,09; 1,36]	1,09 [1,04; 1,15]	0,0008
Reduced	1.196	551 (46,1)	1.220	595 (48,8)	1,11 [0,93; 1,32]	1,04 [0,96; 1,13]	0,3053
Preserved	1.912	774 (40,5)	1.965	905 (46,1)	1,29 [1,12; 1,48]	1,13 [1,05; 1,21]	0,0006
Verschlechterung um mindestens 15 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6848			
EMPEROR pooled	3.108	444 (14,3)	3.185	392 (12,3)	0,84 [0,73; 0,98]	0,87 [0,76; 0,98]	0,0226
Reduced	1.196	161 (13,5)	1.220	137 (11,2)	0,81 [0,63; 1,04]	0,84 [0,68; 1,03]	0,0956
Preserved	1.912	283 (14,8)	1.965	255 (13,0)	0,86 [0,71; 1,03]	0,88 [0,75; 1,03]	0,1033
Verbesserung um mindestens 15 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7248			
EMPEROR pooled	3.108	700 (22,5)	3.185	779 (24,5)	1,10 [0,97; 1,26]	1,05 [0,97; 1,14]	0,2595
Reduced	1.196	293 (24,5)	1.220	333 (27,3)	1,14 [0,93; 1,41]	1,07 [0,94; 1,21]	0,3165
Preserved	1.912	407 (21,3)	1.965	446 (22,7)	1,07 [0,90; 1,27]	1,03 [0,92; 1,15]	0,5600

Responderanalysen							
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	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
<p>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).</p> <p>b: Anzahl Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-linked-Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), eGFR-Wert und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald und korrespondierender p-Wert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); N/n: Anzahl Patienten; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)</p>							

Deskriptive Auswertungen zum KCCQ

Studiendesignbedingt kam es zu individuell unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern. Um die Lebensqualität zum jeweils spätestmöglichen Zeitpunkt zu bewerten, wurde eine Analyse durchgeführt, die für jeden Patienten den letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode verwendet. Aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns ist der Zeitpunkt dieser letzten Visite für jeden Patienten unterschiedlich. Tabelle 4-115 zeigt die Anteile der Patienten, die aus den entsprechenden Visiten in die Responderanalysen eingegangen sind. Mit ca. 50% stammt ein Großteil der Werte aus der Visite, die nach Woche 52 stattgefunden hat.

Wie in Tabelle 4-116 deutlich wird, ergibt sich im median ein Erhebungszeitpunkt von 68 Wochen im Placebo-Arm bzw. 68,4 Wochen im Empagliflozin-Arm.

Die Verteilung der Werte zu Studienbeginn in Tabelle 4-117 zeigt, dass für ca. 1% der Patienten aufgrund ihrer niedrigen Ausgangswerte keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich war, während für fast ein Viertel der Patienten keine Verbesserung um 15 Punkte möglich war. Somit konnte ein relevanter Anteil der Patienten in die Auswertung zur Verbesserung nicht eingehen. Aus diesem Grund – sowie vor dem Hintergrund des progredienten Krankheitsverlaufs der CKD bzw. Herzinsuffizienz, ist in der vorliegenden Situation primär die Analyse der Verschlechterung relevant.

Tabelle 4-118 beschreibt die Werte im Studienverlauf.

Tabelle 4-115: Anzahl der Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden

Anzahl an Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagli- flozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagli- flozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagli- flozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
KCCQ-OSS						
Anzahl Patienten, N^b (%)	3.108 (100,0)	3.185 (100,0)	1.196 (100,0)	1.220 (100,0)	1.912 (100,0)	1.965 (100,0)
Woche 12	252 (8,1)	219 (6,9)	122 (10,2)	109 (8,9)	130 (6,8)	110 (5,6)
Woche 32	352 (11,3)	374 (11,7)	244 (20,4)	257 (21,1)	108 (5,6)	117 (6,0)
Woche 52	886 (28,5)	899 (28,2)	422 (35,3)	421 (34,5)	464 (24,3)	478 (24,3)
nach Woche 52	1.618 (52,1)	1.693 (53,2)	408 (34,1)	433 (35,5)	1.210 (63,3)	1.260 (64,1)
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire N/n: Anzahl Patienten; OSS: Overall Summary Score						

Tabelle 4-116: Zeit bis zum letzten verfügbaren KCCQ-OSS-Wert – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Zeit (in Wochen) bis zum letzten verfügbaren KCCQ-Wert (Wochen)						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagli- flozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagli- flozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagli- flozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
KCCQ-OSS						
Anzahl Patienten, N^b (%)	3.108 (100,0)	3.185 (100,0)	1.196 (100,0)	1.220 (100,0)	1.912 (100,0)	1.965 (100,0)
MW (SD)	78,3 (43,3)	79,2 (43,2)	58,2 (29,3)	59,0 (29,5)	90,8 (45,9)	91,7 (45,5)
SE	0,8	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0
Median	68,0	68,4	52,3	52,4	86,0	86,0
Min – Max	4 – 198	0 – 200	6 – 142	0 – 149	4 – 198	7 – 200
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; OSS: Overall Summary Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

Tabelle 4-117: Verteilung der Werte für KCCQ-OSS zu Studienbeginn – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Verteilung der Werte für KCCQ-OSS zu Studienbeginn						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagliflozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagliflozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagliflozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
KCCQ-OSS						
<15 Punkte	37 (1,1)	36 (1,1)	25 (2,0)	23 (1,8)	12 (0,6)	13 (0,6)
15-85 Punkte	2.427 (74,0)	2.454 (73,7)	950 (74,5)	952 (74,5)	1.477 (73,7)	1.502 (73,2)
>85 Punkte	789 (24,1)	817 (24,5)	292 (22,9)	296 (23,2)	497 (24,8)	521 (25,4)
Fehlende Werte	26 (0,8)	24 (0,7)	9 (0,7)	7 (0,5)	17 (0,8)	17 (0,8)
a: Anzahl Patienten in der Studie.						
b: Anzahl (%) Patienten mit entsprechendem Skalenwert zu Studienbeginn.						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N/n: Anzahl Patienten; OSS: Overall Summary Score						

Tabelle 4-118: Deskriptive Werte für KCCQ-OSS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Deskriptive Werte KCCQ-OSS										
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	Placebo N (%) ^a					Empagliflozin N (%) ^a				
	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Median	Min - Max
KCCQ-OSS										
Studienbeginn										
EMPEROR pooled	3.253 (99,2)	67,04 (21,50)	0,38	69,79	1,0-100,0	3.307 (99,3)	66,62 (22,09)	0,38	70,31	1,6-100,0
Reduced	1.267 (99,3)	66,29 (21,94)	0,62	70,05	1,0-100,0	1.271 (99,5)	65,85 (22,56)	0,63	69,79	2,1-100,0
Preserved	1.986 (99,2)	67,52 (21,20)	0,48	69,79	5,2-100,0	2.036 (99,2)	67,10 (21,79)	0,48	70,31	1,6-100,0
Woche 12										
EMPEROR pooled	3.067 (93,5)	71,23 (20,69)	0,37	75,83	2,1-100,0	3.153 (94,7)	72,48 (20,59)	0,37	77,08	2,1-100,0
Reduced	1.183 (92,7)	71,27 (20,54)	0,60	76,04	3,6-100,0	1.209 (94,6)	72,40 (21,08)	0,61	77,08	4,2-100,0

Deskriptive Werte KCCQ-OSS										
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	Placebo N (%) ^a					Empagliflozin N (%) ^a				
	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Me- dian	Min - Max	N (%) ^a	MW (SD)	SE	Me- dian	Min - Max
Preserved	1.884 (94,1)	71,21 (20,79)	0,48	75,52	2,1- 100,0	1.944 (94,7)	72,53 (20,29)	0,46	76,56	2,1- 100,0
Woche 32										
EMPEROR pooled	2.752 (83,9)	72,09 (20,94)	0,40	76,30	1,8- 100,0	2.875 (86,3)	72,92 (20,82)	0,39	77,34	1,0- 100,0
Reduced	1.049 (82,2)	72,29 (20,68)	0,64	76,67	2,9- 100,0	1.098 (85,9)	72,98 (21,27)	0,64	77,60	1,0- 100,0
Preserved	1.703 (85,0)	71,97 (21,10)	0,51	76,30	1,8- 100,0	1.777 (86,6)	72,89 (20,54)	0,49	77,08	7,0- 100,0
Woche 52										
EMPEROR pooled	2.426 (74,0)	72,18 (21,00)	0,43	77,08	2,1- 100,0	2.520 (75,7)	73,21 (20,86)	0,42	77,60	0,0- 100,0
Reduced	815 (63,9)	73,16 (20,94)	0,73	78,91	2,1- 100,0	847 (66,3)	73,91 (20,78)	0,71	78,23	7,8- 100,0
Preserved	1.611 (80,4)	71,68 (21,01)	0,52	76,04	3,6- 100,0	1.673 (81,5)	72,86 (20,90)	0,51	77,34	0,0- 100,0
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation.										
a: Anzahl Patienten in der Studie:										
N (%) (EMPEROR pooled): Placebo: 3.279 (100,0); Empagliflozin: 3.331 (100,0)										
N (%) (EMPEROR-Reduced): Placebo: 1.276 (100,0); Empagliflozin: 1.278 (100,0)										
N (%) (EMPEROR-Preserved): Placebo: 2.003 (100,0); Empagliflozin: 2.053 (100,0)										
b: Anzahl (%) Patienten in der Studie zum jeweiligen Zeitpunkt.										
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; OSS: Overall Summary Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)										

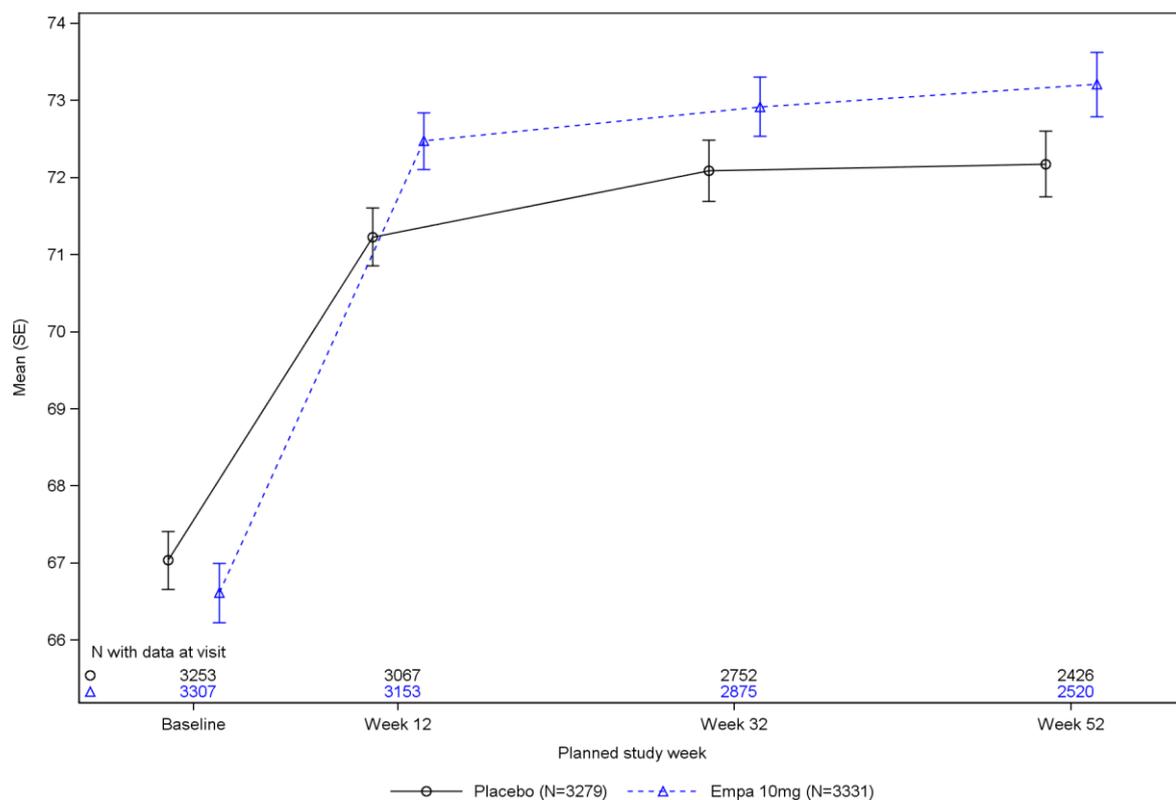


Figure R.1.3.2: 1 Mean (SE) of KCCQ-OSS over time - RS (OC-AD)
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 66: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt KCCQ-OSS aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD Subpopulation)

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

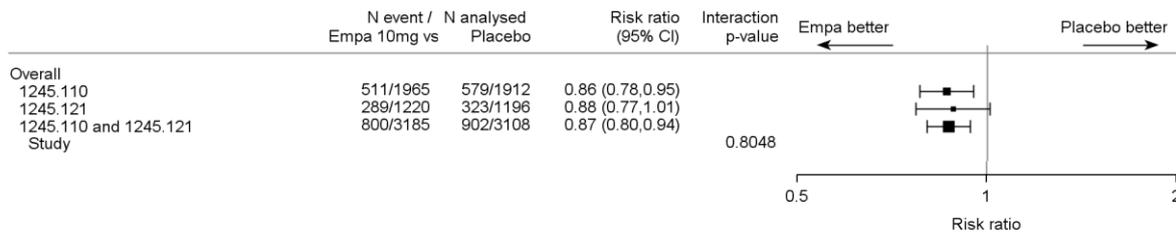


Figure R.5.1.2.1.2: 1 Forest Plot for Responder analysis for KCCQ-OSS change from baseline to last value during planned treatment period <= -5 points (deterioration) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline). Subjects without a baseline or post-baseline KCCQ-OSS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 67: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des KCCQ-OSS um mind. 5 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

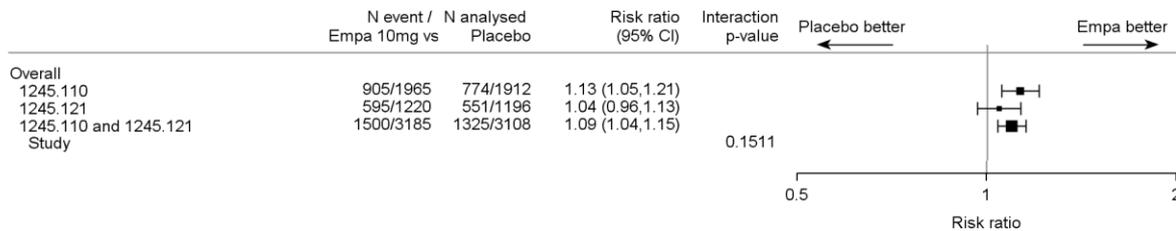


Figure R.5.1.2.1.2: 2 Forest Plot for Responder analysis for KCCQ-OSS change from baseline to last value during planned treatment period >= 5 points (improvement) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline). Subjects without a baseline or post-baseline KCCQ-OSS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 68: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des KCCQ-OSS um mind. 5 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

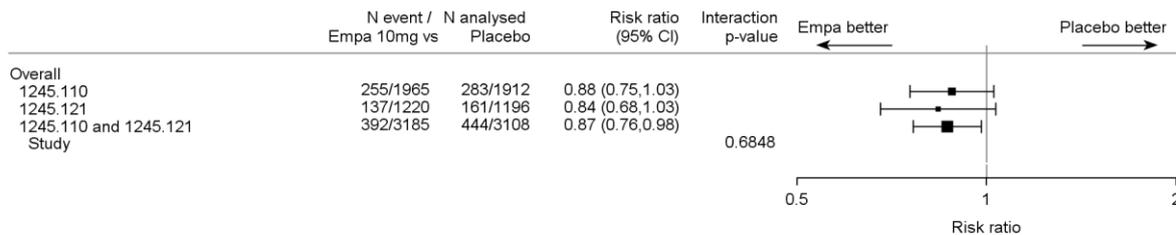


Figure R.5.1.2.1.3: 1 Forest Plot for Responder analysis for KCCQ-OSS change from baseline to last value during planned treatment period <= -15 points (deterioration) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline). Subjects without a baseline or post-baseline KCCQ-OSS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 69: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des KCCQ-OSS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

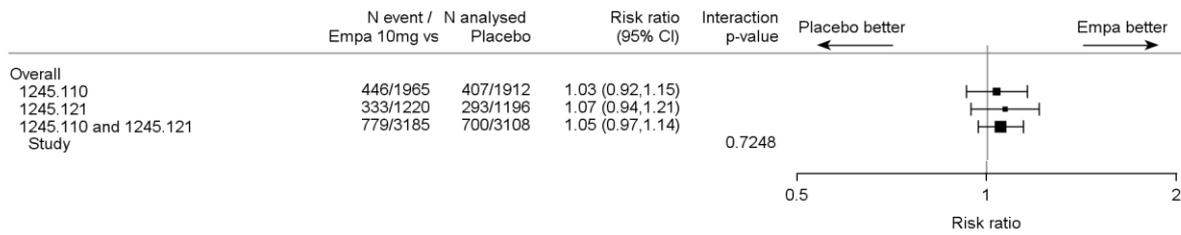


Figure R.5.1.2.1.3: 2 Forest Plot for Responder analysis for KCCQ-OSS change from baseline to last value during planned treatment period ≥ 15 points (improvement) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).

Subjects without a baseline or post-baseline KCCQ-OSS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 70: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des KCCQ-OSS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.3.2 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 4-119: Operationalisierung von Endpunkten zur EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^a	<p><u>EQ-VAS</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es wurden Responderanalysen als</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Verslechterung um mindestens 15 Punkte“ und • „Verbesserung um mindestens 15 Punkte“ <p>basierend auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode durchgeführt („last value during planned treatment period“).</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).</p> <p>Die Effektschätzer wurden wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das RR wurde mittels log-Linked-Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI nach Wald und korrespondierender p-Wert wurden 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, Studie (nur für gepooled), Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Für den Fall, dass 0% oder 100% der Patienten einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten erfolgte die Berechnung unter Verwendung von Firth‘ Penalized Maximum Likelihood Schätzung. <p>Deskriptive Werte im Zeitverlauf werden tabellarisch und als graphische Darstellungen ergänzend dargestellt.</p>
a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).	<p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)</p>

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

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

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Reduced und -Preserved						
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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.

Neben den Responderanalysen zur EQ-VAS (Tabelle 4-121) wurden analog zum Vorgehen für den Endpunkt KCCQ-OSS (siehe Abschnitt 4.3.1.4.2.1.3.1) weitere Analysen durchgeführt, um die Ergebnisse der Responderanalysen einzuordnen. Die Verteilung der Werte für die EQ-VAS zu Studienbeginn findet sich in Tabelle 4-124; Auswertungen zur Anzahl der Patienten je Visite, die in der Analyse berücksichtigt wurden, sind Tabelle 4-122 zu entnehmen.

Ergänzend zu den Responderanalysen werden die deskriptive Werte für die EQ-VAS im Zeitverlauf dargestellt (Tabelle 4-125).

Responderanalysen zum EQ-VAS

Der vom Patienten eingeschätzte Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde in Responderanalysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf *Verbesserung um mindestens 15 Punkte* oder *Verschlechterung um mindestens 15 Punkte* des EQ-VAS-Scores von Behandlungsbeginn bis zum präspezifizierten Zeitpunkt nach 52 Wochen sowie zum letzten verfügbaren Wert hatte.

Unter Empagliflozin haben weniger Patienten eine Verschlechterung bzw. mehr Patienten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands berichtet (Tabelle 4-121). Diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Für alle Endpunkte zum EQ-VAS wurde anhand des p-Werts aus den Interaktionstests nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (Tabelle 4-121). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved							
	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 mindestens 15 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1477			
EMPEROR pooled	3.109	535 (17,2)	3.183	525 (16,5)	0,95 [0,83; 1,09]	0,93 [0,84; 1,04]	0,2183
Reduced	1.196	177 (14,8)	1.215	188 (15,5)	1,08 [0,86; 1,37]	1,06 [0,88; 1,27]	0,5354
Preserved	1.913	358 (18,7)	1.968	337 (17,1)	0,89 [0,75; 1,06]	0,89 [0,78; 1,02]	0,0950
Verbesserung um mindestens 15 Punkte				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,9577			
EMPEROR pooled	3.109	695 (22,4)	3.183	772 (24,3)	1,12 [0,98; 1,28]	1,05 [0,97; 1,14]	0,2276
Reduced	1.196	301 (25,2)	1.215	334 (27,5)	1,10 [0,89; 1,37]	1,05 [0,93; 1,19]	0,4347
Preserved	1.913	394 (20,6)	1.968	438 (22,3)	1,13 [0,94; 1,35]	1,05 [0,94; 1,18]	0,3800

Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved							
	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
<p>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).</p> <p>b: Anzahl Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-linked-Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Studie (nur für gepooled), eGFR-Wert und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald und korrespondierender p-Wert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: Berechnet mittels Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)</p>							

Deskriptive Auswertungen zum EQ-VAS

Studiendesignbedingt kam es zu individuell unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern. Um den allgemeinen Gesundheitszustand zum jeweils spätestmöglichen Zeitpunkt zu bewerten, wurde eine Analyse durchgeführt, die für jeden Patienten den letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode verwendet. Aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns ist der Zeitpunkt dieser letzten Visite für jeden Patienten unterschiedlich. Tabelle 4-122 zeigt die Anteile der Patienten, die aus den entsprechenden Visiten in die Responderanalysen eingegangen sind. Ein relevanter Anteil der Werte stammt von Patienten aus Visiten, die nach Woche 52 stattgefunden haben.

Wie in Tabelle 4-123 deutlich wird, ergibt sich im Median ein Erhebungszeitpunkt von 77,3 Wochen im Placebo-Arm bzw. 77 Wochen im Empagliflozin-Arm.

Die Verteilung der Werte zu Studienbeginn in Tabelle 4-124 zeigt, dass für weniger als 1% der Patienten aufgrund ihrer niedrigen Ausgangswerte keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich war, während für ca. 16,5% der Patienten im Placebo Arm bzw. 15,7% der Patienten im Empagliflozin-Arm keine Verbesserung um 15 Punkte möglich war. Somit konnte ein gewisser Anteil der Patienten in die Auswertung zur Verbesserung nicht eingehen. Aus diesem Grund – sowie vor dem Hintergrund des progredienten Krankheitsverlaufs der CKD bzw. Herzinsuffizienz, ist in der vorliegenden Situation primär die Analyse der Verschlechterung relevant.

Tabelle 4-125 beschreibt die Werte im Studienverlauf.

Tabelle 4-122: Anzahl der Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden

Anzahl an Patienten je Visite, die in der Responderanalyse berücksichtigt wurden						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagli- flozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagli- flozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagli- flozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
EQ-VAS						
Anzahl Patienten, N^b (%)	3.109 (100,0)	3.183 (100,0)	1.196 (100,0)	1.215 (100,0)	1.913 (100,0)	1.968 (100,0)
Woche 12	248 (8,0)	216 (6,8)	121 (10,1)	109 (9,0)	127 (6,6)	107 (5,4)
Woche 32	354 (11,4)	376 (11,8)	246 (20,6)	261 (21,5)	108 (5,6)	115 (5,8)
Woche 52	922 (29,7)	969 (30,4)	453 (37,9)	459 (37,8)	469 (24,5)	510 (25,9)
Woche 100	985 (31,7)	1.013 (31,8)	355 (29,7)	370 (30,5)	630 (32,9)	643 (32,7)
Woche 148	600 (19,3)	609 (19,1)	21 (1,8)	16 (1,3)	579 (30,3)	593 (30,1)
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; N/n: Anzahl Patienten						

Tabelle 4-123: Zeit bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS-Wert

Zeit (in Wochen) bis zum letzten verfügbaren EQ-VAS-Wert						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagli- flozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagli- flozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagli- flozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
EQ-VAS						
Anzahl Patienten, N^b (%)	3.109 (100,0)	3.183 (100,0)	1.196 (100,0)	1.215 (100,0)	1.913 (100,0)	1.968 (100,0)
MW (SD)	82,4 (43,8)	82,8 (43,6)	60,4 (30,6)	60,8 (30,6)	96,1 (45,2)	96,4 (45,0)
SE	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0
Median	77,3	77,0	52,9	52,7	99,9	99,7
Min – Max	4 – 199	3 – 200	6 – 142	3 – 149	4 – 199	7 – 200
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)						

Tabelle 4-124: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn						
Studien EMPEROR- Reduced und EMPEROR- Preserved	EMPEROR (pooled)		EMPEROR-Reduced		EMPEROR-Preserved	
	Placebo N ^a = 3.279	Empagliflozin N ^a = 3.331	Placebo N ^a = 1.276	Empagliflozin N ^a = 1.278	Placebo N ^a = 2.003	Empagliflozin N ^a = 2.053
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
EQ-VAS						
<15 Punkte	20 (0,6)	28 (0,8)	10 (0,8)	11 (0,9)	10 (0,5)	17 (0,8)
15-85 Punkte	2.693 (82,1)	2.755 (82,7)	1.061 (83,2)	1.069 (83,6)	1.632 (81,5)	1.686 (82,1)
>85 Punkte	541 (16,5)	523 (15,7)	197 (15,4)	186 (14,6)	344 (17,2)	337 (16,4)
Fehlende Werte	25 (0,8)	25 (0,8)	8 (0,6)	12 (0,9)	17 (0,8)	13 (0,6)
a: Anzahl Patienten in der Studie.						
b: Anzahl (%) Patienten mit entsprechendem Skalenwert zu Studienbeginn.						
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; N/n: Anzahl Patienten						

Tabelle 4-125: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte EQ-VAS										
	Placebo N (%) ^a					Empagliflozin N (%) ^a				
	N (%) ^b	MW (SD)	SE	Median	Min - Max	N (%) ^b	MW (SD)	SE	Median	Min - Max
EQ-VAS										
Studienbeginn										
EMPEROR pooled	3.254 (99,2)	68,6 (18,1)	0,3	70,0	0-110	3.306 (99,2)	68,4 (19,9)	0,3	70,0	0-550
Reduced	1.268 (99,4)	67,3 (18,8)	0,5	70,0	0-110	1.266 (99,1)	66,9 (18,6)	0,5	70,0	0-100
Preserved	1.986 (99,2)	69,5 (17,6)	0,4	70,0	0-100	2.040 (99,4)	69,4 (20,6)	0,5	70,0	0-550
Woche 12										
EMPEROR pooled	3.062 (93,4)	70,8 (17,6)	0,3	70,0	0-115	3.149 (94,5)	71,6 (17,7)	0,3	75,0	0-100
Reduced	1.180 (92,5)	70,3 (17,7)	0,5	70,0	0-110	1.208 (94,5)	71,0 (18,3)	0,5	75,0	0-100

Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte EQ-VAS										
	Placebo N (%)^a					Empagliflozin N (%)^a				
	N (%)^b	MW (SD)	SE	Me- dian	Min - Max	N (%)^b	MW (SD)	SE	Me- dian	Min - Max
Preserved	1.882 (94,0)	71,1 (17,6)	0,4	75,0	0-115	1.941 (94,5)	72,0 (17,3)	0,4	75,0	0-100
Woche 32										
EMPEROR pooled	2.749 (83,8)	70,9 (17,9)	0,3	75,0	0-110	2.868 (86,1)	71,8 (17,4)	0,3	75,0	0-100
Reduced	1.047 (82,1)	70,5 (18,0)	0,6	72,0	5-110	1.097 (85,8)	71,5 (17,9)	0,5	75,0	3-100
Preserved	1.702 (85,0)	71,2 (17,8)	0,4	75,0	0-100	1.771 (86,3)	72,0 (17,1)	0,4	75,0	0-100
Woche 52										
EMPEROR pooled	2.443 (74,5)	71,7 (23,3)	0,5	75,0	0-808	2.523 (75,7)	72,4 (17,5)	0,3	75,0	0-100
Reduced	818 (64,1)	71,4 (17,9)	0,6	75,0	0-110	844 (66,0)	72,5 (18,0)	0,6	75,0	5-100
Preserved	1.625 (81,1)	71,9 (25,6)	0,6	75,0	0-808	1.679 (81,8)	72,3 (17,2)	0,4	75,0	0-100
Woche 100										
EMPEROR pooled	1.514 (46,2)	71,8 (17,5)	0,5	75,0	0-100	1.560 (46,8)	71,9 (17,8)	0,5	75,0	0-100
Reduced	375 (29,4)	72,6 (16,8)	0,9	75,0	20- 100	390 (30,5)	71,8 (18,9)	1,0	75,0	0-100
Preserved	1.139 (56,9)	71,5 (17,8)	0,5	75,0	0-100	1.170 (57,0)	72,0 (17,4)	0,5	75,0	0-100
Woche 148										
EMPEROR pooled	605 (18,5)	72,4 (16,7)	0,7	75,0	10- 100	612 (18,4)	72,7 (17,5)	0,7	75,0	0-100
Reduced	21 (1,6)	76,0 (14,5)	3,2	80,0	45- 100	16 (1,3)	76,6 (18,7)	4,7	80,0	30- 100
Preserved	584 (29,2)	72,3 (16,8)	0,7	75,0	10- 100	596 (29,0)	72,6 (17,4)	0,7	75,0	0-100
Beobachtete Patienten, inklusive Daten nach Abbruch der Studienmedikation.										
a: Anzahl Patienten in der Studie										
N (%) (EMPEROR pooled): Placebo: 3.279 (100,0); Empagliflozin: 3.331 (100,0)										
N (%) (EMPEROR-Reduced): Placebo: 1.276 (100,0); Empagliflozin: 1.278 (100,0)										
N (%) (EMPEROR-Preserved): Placebo: 2.003 (100,0); Empagliflozin: 2.053 (100,0)										
b: Anzahl (%) Patienten in der Studie zum jeweiligen Zeitpunkt										
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)										

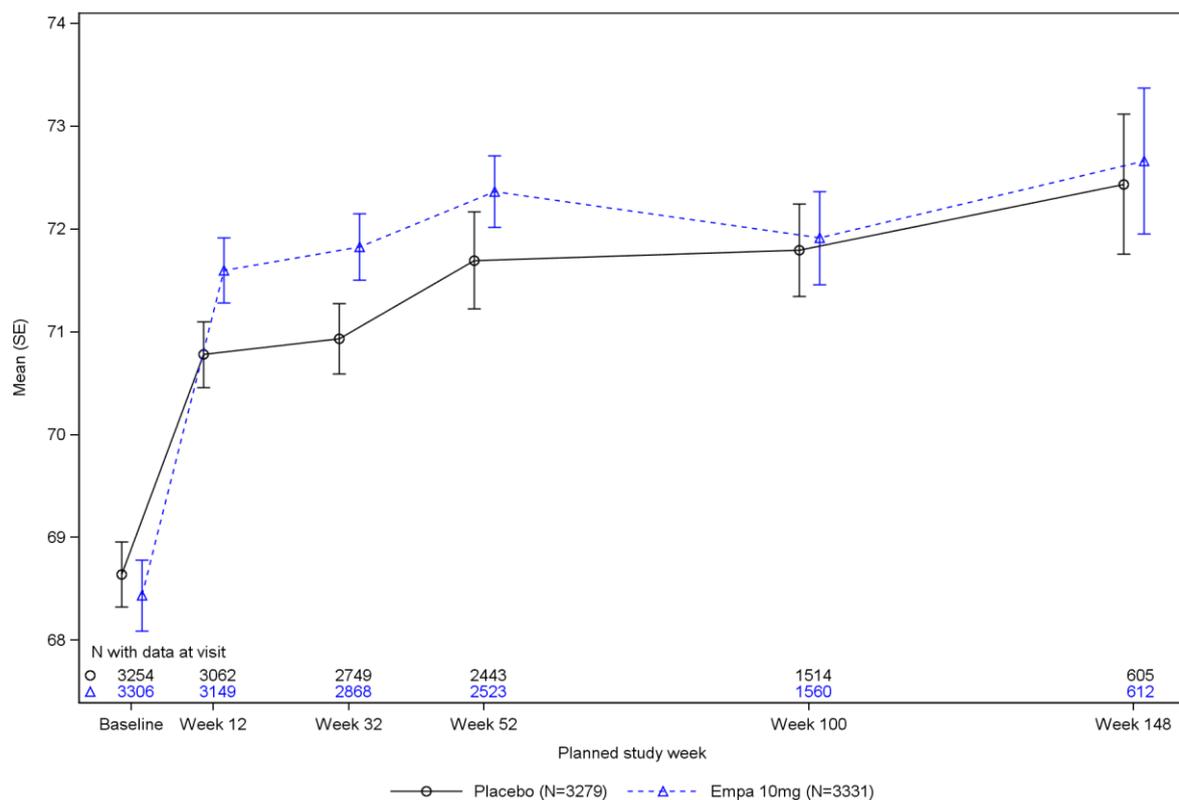


Figure R.1.3.1: 1 Mean (SE) of EQ-VAS over time - RS (OC-AD)
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulation (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 71: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte (Mittelwert und Standardfehler) zum Endpunkt EQ-VAS aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

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.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse als Forest-Plots dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse findet sich im obigen Abschnitt. Zur Begründung der Durchführung einer Meta-Analyse der EMPEROR-Studien siehe Abschnitt 4.2.5.3. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.4.1.2 erläutert.

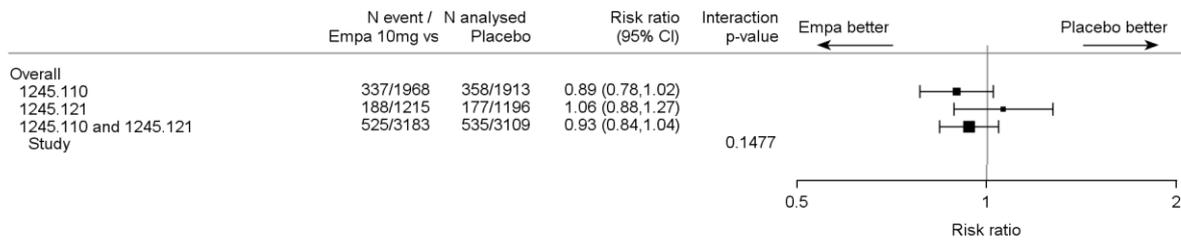


Figure R.5.1.2.1.1: 1 Forest Plot for Responder analysis for EQ-VAS change from baseline to last value during planned treatment period <= -15 points (deterioration) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Subjects without a baseline or post-baseline EQ-VAS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 72: Forest-Plot für den Endpunkt Verschlechterung des EQ-VAS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

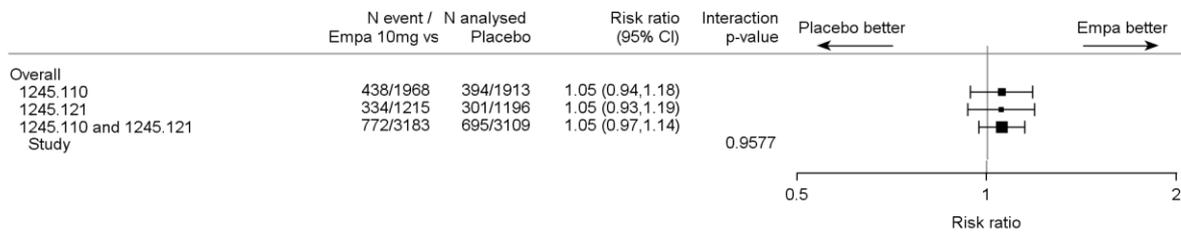


Figure R.5.1.2.1.1: 2 Forest Plot for Responder analysis for EQ-VAS change from baseline to last value during planned treatment period >= 15 points (improvement) - RS (OC-AD)

Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Subjects without a baseline or post-baseline EQ-VAS score are not included in the analysis.

For discontinued subjects, last available value was used. For completing subjects, last value up to last treatment intake + 7 days was used.

Abbildung 73: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des EQ-VAS um mind. 15 Punkte aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.4 Nebenwirkungen – EMPEROR-Studien

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von Endpunkten zu Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ^a	<p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</u></p> <p><u>Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades</u></p> <p>UE waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, inklusive 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.</p> <p><u>Gesamtraten schwerer UE</u></p> <p>Jegliche UE, die vom Prüfarzt als „schwer“ eingestuft worden sind (definiert als Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben)</p> <p><u>Gesamtraten SUE</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (d.h. nicht lebensbedrohlich waren oder zu einer Hospitalisierung führten, jedoch den Patienten gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung eines der oben genannten Ereignisse nötig machten). <p><u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u></p> <p>Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>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).</p> <p><u>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u></p> <p>Die oben genannten Gesamtraten bezüglich UE, SUE und schweren UE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die folgenden Ereignisse von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen:</p>

- Tod jeglicher Ursache
- Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Transitorische ischämische Attacke
- Vorhofflimmern (schwerwiegend)
- Akutes Nierenversagen (schwerwiegend)
- Instabile Angina

UE-Konzepte^b

AESI / Spezifische UE

- Ereignisse, die zur Amputation an den unteren Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt)
- Leberschaden (SMQ)
- Ereignisse, die auf eine Ketoazidose hinweisen (narrow BICMQ)
- Hypoglykämien (narrow SMQ)
- Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ)
- Genitalinfektionen (narrow Sub BICMQ)
- Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ)
- Knochenbrüche (narrow BICMQ)
- Maligne Tumore des Harntraktes (broad Sub BICMQs)
- Volumenmangel (narrow Sub BICMQ)
- Hypotonien (BICMQ)
- Akutes Nierenversagen (narrow SMQ)
- Gicht (PT Gicht, PT Gichtarthritis, PT Gichttophus)
- Hyperkaliämie (PT Kalium im Blut erhöht, PT Hyperkaliämie)
- Schwere Hypoglykämien (gemäß Prüfarzt)

Im Abschnitt zu UE-Konzepten werden die Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basierend auf der Meta-Analyse von EMPEROR-Reduced und -Preserved für Ereignisse jeglichen Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inklusive 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 Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basierend auf der Meta-Analyse von EMPEROR-Reduced und -Preserved für Ereignisse jeglichen Schweregrades und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Details zu den Analysen:

Berichtet werden alle UE, die ab der ersten Dosis bis zum individuellen Studienende aufgetreten sind.

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des MedDRA v25.0.</p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels der Effektmaße RR und OR sowie über die RD und zugehörige Konfidenzintervalle (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
	<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde eine CKD-Subpopulation betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).</p> <p>b: Die Auswahl der AESI/Spezifischen UE basiert auf den in der Studie EMPA-KIDNEY präspezifizierten AESI/Spezifischen UE. Anders als in der Studie EMPA-KIDNEY wurden in den Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved Ereignisse hinsichtlich <i>symptomatischer</i> Dehydratationen nicht explizit abgefragt und daher nicht systematisch erfasst. Ereignisse zu Dehydratationen sind vom BICMQ Volumenmangel umfasst.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); BICMQ: BI-customised MedDRA query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); 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)</p>

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

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

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved						
Unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das „Treated Set“ wick lediglich um fünf Studienteilnehmer (EMPEROR Pool CKD Subpopulation), 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 die 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.

4.3.1.4.2.1.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der CKD-Subpopulation der EMPEROR Studien traten im Empagliflozin-Arm insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo.

Für die Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades waren – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten (siehe Tabelle 4-128). Ebenso war für die *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, kein signifikanter Behandlungsunterschied zu verzeichnen. Die dem Abbruch zugrundeliegenden SOC und PT sind deskriptiv in Tabelle 4-129 dargestellt. Es werden Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G.

Für die Gesamtrate schwerwiegender UE zeigen sich im Pooling mit und ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,97] bzw. RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]). Ebenso ist im Empagliflozin-Arm ein signifikant geringerer Anteil schwerer unerwünschter Ereignisse zu beobachten (RR [95%-KI]: 0,93 [0,87; 0,99]) (Tabelle 4-128).

Für die Gesamtraten der UE wurde anhand des p-Werts aus den Interaktionstests nach Studie keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien beobachtet (siehe Tabelle 4-128). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in den untenstehenden Abbildungen als Forest-Plots zusammengefasst.

Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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 Schweregrades								
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2292			
EMPEROR pooled	3.275	2.861 (87,4)	3.330	2.863 (86,0)	0,98 [0,97; >1,00]	0,88 [0,77; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0871
Reduced	1.274	1.061 (83,3)	1.278	1.030 (80,6)	0,97 [0,93; >1,00]	0,83 [0,68; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0778
Preserved	2.001	1.800 (90,0)	2.052	1.833 (89,3)	0,99 [0,97; 1,01]	0,93 [0,76; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5122
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2855			
EMPEROR pooled	3.275	2.735 (83,5)	3.330	2.751 (82,6)	0,99 [0,97; 1,01]	0,93 [0,82; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2953
Reduced	1.274	986 (77,4)	1.278	961 (75,2)	0,97 [0,93; 1,01]	0,89 [0,74; 1,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1917
Preserved	2.001	1.749 (87,4)	2.052	1.790 (87,2)	1,00 [0,97; 1,02]	0,98 [0,82; 1,18]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8676
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Gesamtrate SUE					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2408			
EMPEROR pooled	3.275	1.919 (58,6)	3.330	1.807 (54,3)	0,93 [0,89; 0,97]	0,84 [0,76; 0,92]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0003
Reduced	1.274	709 (55,7)	1.278	636 (49,8)	0,89 [0,83; 0,96]	0,79 [0,68; 0,92]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,0029
Preserved	2.001	1.210 (60,5)	2.052	1.171 (57,1)	0,94 [0,90; 0,99]	0,87 [0,77; 0,98]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0278
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6547			
EMPEROR pooled	3.275	1.480 (45,2)	3.330	1.412 (42,4)	0,94 [0,89; 0,99]	0,89 [0,81; 0,98]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0191
Reduced	1.274	493 (38,7)	1.278	455 (35,6)	0,92 [0,83; 1,02]	0,88 [0,75; 1,03]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1057
Preserved	2.001	987 (49,3)	2.052	957 (46,6)	0,95 [0,89; 1,01]	0,90 [0,79; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0868

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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								
Schwere UE								
Gesamtrate schwerer UE					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4423			
EMPEROR pooled	3.275	1.182 (36,1)	3.330	1.120 (33,6)	0,93 [0,87; 0,99]	0,90 [0,81; 0,99]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,0349
Reduced	1.274	443 (34,8)	1.278	400 (31,3)	0,90 [0,81; 1,01]	0,85 [0,72; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,00]	0,0621
Preserved	2.001	739 (36,9)	2.052	720 (35,1)	0,95 [0,88; 1,03]	0,92 [0,81; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2215
Gesamtrate schwerer UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3214			
EMPEROR pooled	3.275	676 (20,6)	3.330	719 (21,6)	1,04 [0,95; 1,15]	1,06 [0,94; 1,19]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3582
Reduced	1.274	228 (17,9)	1.278	223 (17,4)	0,98 [0,82; 1,15]	0,97 [0,79; 1,19]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,7671
Preserved	2.001	448 (22,4)	2.052	496 (24,2)	1,08 [0,97; 1,21]	1,11 [0,96; 1,28]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1795
UE, die zum Therapieabbruch führten								
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4118			
EMPEROR pooled	3.275	708 (21,6)	3.330	694 (20,8)	0,96 [0,88; 1,06]	0,95 [0,85; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4355
Reduced	1.274	271 (21,3)	1.278	249 (19,5)	0,92 [0,79; 1,07]	0,90 [0,74; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2622
Preserved	2.001	437 (21,8)	2.052	445 (21,7)	0,99 [0,88; 1,12]	0,99 [0,85; 1,15]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,9061
<p>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. e: Berechnet mittels Cochran's Q-Test.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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)</p>								

Tabelle 4-129: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term

EMPEROR-Pooled	Placebo	Empagliflozin
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term^a		
Anzahl Patienten, N	3.275	3.330
UE, die zum Therapieabbruch führten	708 (21,6)	694 (20,8)
Herzerkrankungen	211 (6,4)	177 (5,3)
Herzinsuffizienz	117 (3,6)	90 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81 (2,5)	104 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (2,7)	93 (2,8)
Tod	41 (1,3)	54 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81 (2,5)	79 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (1,7)	62 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (1,0)	30 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (1,0)	29 (0,9)

a: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Die vollständige Darstellung aller UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT, findet sich im separaten Anhang 4-G

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

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.

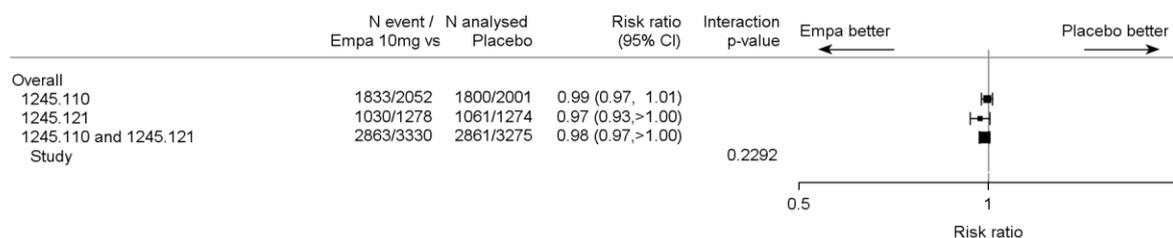


Figure R.5.2.1: 1 Forest Plot for proportion of patients with any adverse event occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 74: Forest-Plot für UE jeglichen Schweregrades aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

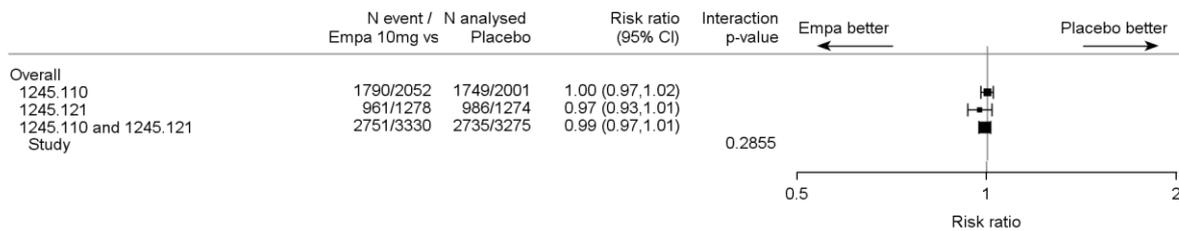


Figure R.5.2.1: 2 Forest Plot for proportion of patients with any adverse event (excluding disease-related events) occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
Disease-related AEs are any of the following events: death due to any cause, Heart Failure Hospitalization, MI, stroke, TIA, serious atrial fibrillation, serious acute renal failure, and unstable angina.

Abbildung 75: Forest-Plot für UE jeglichen Schweregrades (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

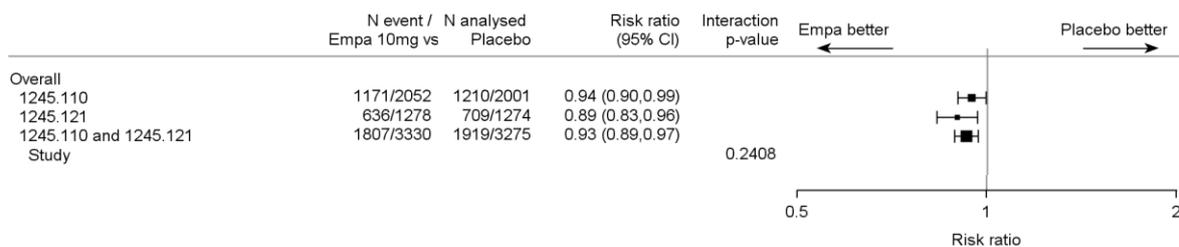


Figure R.5.2.1: 3 Forest Plot for proportion of patients with serious adverse events occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).

Abbildung 76: Forest-Plot für schwerwiegende UE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

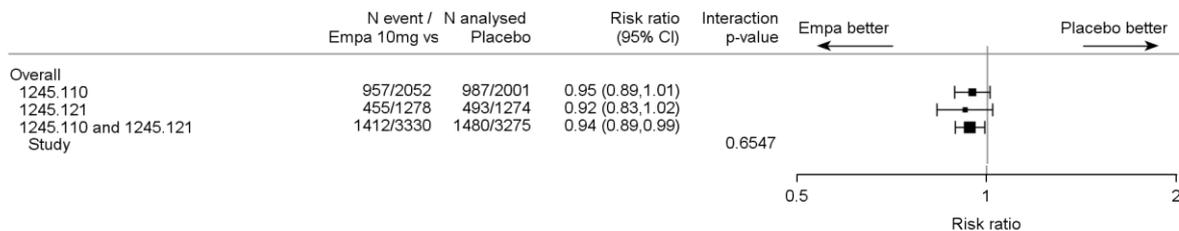


Figure R.5.2.1: 4 Forest Plot for proportion of patients with serious adverse events (excluding disease-related events) occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR ≥ 30 at baseline).
Disease-related AEs are any of the following events: death due to any cause, Heart Failure Hospitalization, MI, stroke, TIA, serious atrial fibrillation, serious acute renal failure, and unstable angina.

Abbildung 77: Forest-Plot für schwerwiegende UE (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

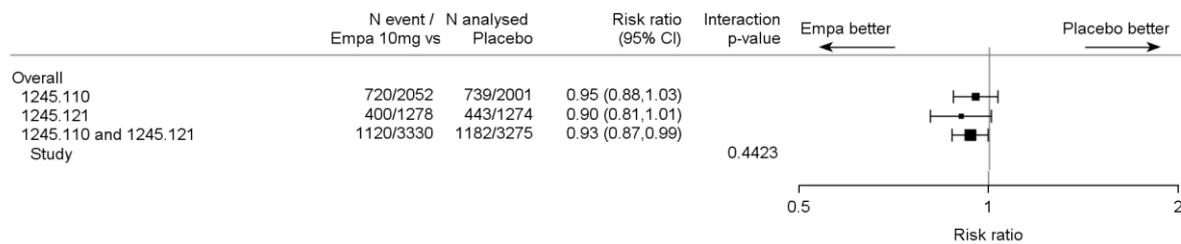


Figure R.5.2.1: 5 Forest Plot for proportion of patients with severe adverse events occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 78: Forest-Plot für schwere UE aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

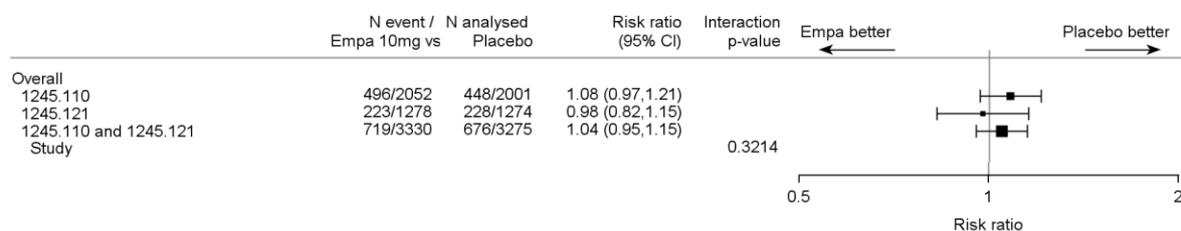


Figure R.5.2.1: 6 Forest Plot for proportion of patients with severe adverse events (excluding disease-related events) occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).
Disease-related AEs are any of the following events: death due to any cause, Heart Failure Hospitalization, MI, stroke, TIA, serious atrial fibrillation, serious acute renal failure, and unstable angina.

Abbildung 79: Forest-Plot für schwere UE (ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse) aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

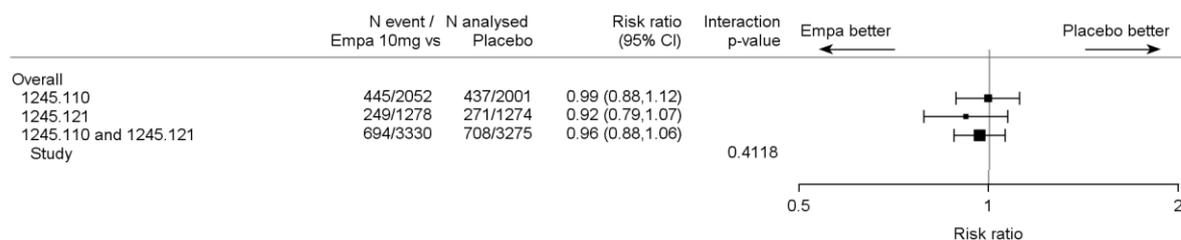


Figure R.5.2.2: 1 Forest Plot for proportion of patients with any adverse event leading to treatment discontinuation occurring up to the end of the study - TS
Analyses are based on pooled 1245.110 and 1245.121 CKD subpopulations (patients with eGFR < 60 and/or UACR >= 30 at baseline).

Abbildung 80: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (CKD-Subpopulation)

4.3.1.4.2.1.4.2 UE-Konzepte

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit *statistisch signifikantem Unterschied* zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse *jedlichen Schweregrades* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive schweren UE und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im

separaten Anhang 4-G enthalten.

In den Auswertungen zu UE-Konzepten zeigen sich im Pooling statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für die AESI Leberschaden (SMQ) (UE und SUE), Gicht (PT-basierte Definition) (UE), Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE und SUE), Genitalinfektionen (BICMQ) (SUE) und akutes Nierenversagen (SMQ) (SUE). Statistisch signifikante Nachteile für Empagliflozin zeigen sich im Pooling für Harnwegsinfektionen (BICMQ) und Genitalinfektionen (BICMQ) (UE). Für Letztere zeigen sich für die schwerwiegenden Ereignisse dieses AESI wie oben beschrieben allerdings signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin (Tabelle 4-130).

Tabelle 4-130: Ergebnisse zu UE-Konzepten aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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 / Spezifische UE								
Harnwegsinfektionen (BICMQ) (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4769			
EMPEROR pooled	3.275	284 (8,7)	3.330	341 (10,2)	1,18 [1,01; 1,37]	1,20 [1,02; 1,42]	0,02 [0,00; 0,03]	0,0317
Reduced	1.274	78 (6,1)	1.278	84 (6,6)	1,07 [0,80; 1,45]	1,08 [0,78; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6409
Preserved	2.001	206 (10,3)	2.052	257 (12,5)	1,22 [1,02; 1,45]	1,25 [1,03; 1,52]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0257
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,5211			
EMPEROR pooled	3.275	317 (9,7)	3.330	262 (7,9)	0,81 [0,69; 0,95]	0,80 [0,67; 0,95]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0091
Reduced	1.274	122 (9,6)	1.278	93 (7,3)	0,76 [0,59; 0,98]	0,74 [0,56; 0,98]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0365
Preserved	2.001	195 (9,7)	2.052	169 (8,2)	0,85 [0,69; 1,03]	0,83 [0,67; 1,03]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0929
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1742			
EMPEROR pooled	3.275	30 (0,9)	3.330	15 (0,5)	0,49 [0,26; 0,91]	0,49 [0,26; 0,91]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,0209
Reduced	1.274	10 (0,8)	1.278	2 (0,2)	0,20 [0,04; 0,91]	0,20 [0,04; 0,91]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0203
Preserved	2.001	20 (1,0)	2.052	13 (0,6)	0,63 [0,32; 1,27]	0,63 [0,31; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1949

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

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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 / Spezifische UE								
Akutes Nierenversagen (SMQ) (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3558			
EMPEROR pooled	3.275	268 (8,2)	3.330	203 (6,1)	0,74 [0,62; 0,89]	0,73 [0,60; 0,88]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0009
Reduced	1.274	95 (7,5)	1.278	63 (4,9)	0,66 [0,49; 0,90]	0,64 [0,46; 0,89]	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0081
Preserved	2.001	173 (8,6)	2.052	140 (6,8)	0,79 [0,64; 0,98]	0,77 [0,61; 0,98]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0297
Leberschaden (SMQ) (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0692			
EMPEROR pooled	3.275	198 (6,0)	3.330	161 (4,8)	0,80 [0,65; 0,98]	0,79 [0,64; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0300
Reduced	1.274	69 (5,4)	1.278	70 (5,5)	1,01 [0,73; 1,40]	1,01 [0,72; 1,42]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9456
Preserved	2.001	129 (6,4)	2.052	91 (4,4)	0,69 [0,53; 0,89]	0,67 [0,51; 0,89]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0047
Leberschaden (SMQ) (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7493			
EMPEROR pooled	3.275	57 (1,7)	3.330	38 (1,1)	0,65 [0,44; 0,98]	0,65 [0,43; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0402
Reduced	1.274	18 (1,4)	1.278	13 (1,0)	0,72 [0,35; 1,46]	0,72 [0,35; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3616
Preserved	2.001	39 (1,9)	2.052	25 (1,2)	0,63 [0,38; 1,03]	0,62 [0,37; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0621
Gicht (PT-basierte Definition) (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3366			
EMPEROR pooled	3.275	130 (4,0)	3.330	95 (2,9)	0,72 [0,55; 0,93]	0,71 [0,54; 0,93]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0123
Reduced	1.274	46 (3,6)	1.278	39 (3,1)	0,85 [0,56; 1,29]	0,84 [0,54; 1,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4313
Preserved	2.001	84 (4,2)	2.052	56 (2,7)	0,65 [0,47; 0,91]	0,64 [0,45; 0,90]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0105
Genitalinfektionen (BicMQ) (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8986			
EMPEROR pooled	3.275	28 (0,9)	3.330	68 (2,0)	2,38 [1,54; 3,69]	2,41 [1,55; 3,76]	0,01 [0,01; 0,02]	<0,0001
Reduced	1.274	8 (0,6)	1.278	20 (1,6)	2,49 [1,10; 5,64]	2,52 [1,10; 5,73]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0231
Preserved	2.001	20 (1,0)	2.052	48 (2,3)	2,34 [1,39; 3,93]	2,37 [1,40; 4,01]	0,01 [0,01; 0,02]	0,0009

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und 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 / Spezifische UE								
Genitalinfektionen (BICMQ) (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =n.b.			
EMPEROR pooled	3.275	10 (0,3)	3.330	2 (0,1)	0,20 [0,04; 0,89]	0,20 [0,04; 0,89]	0,00 [0,00; 0,00]	0,0190
Reduced	1.274	2 (0,2)	1.278	1 (0,1)	0,50 [0,05; 5,49]	0,50 [0,05; 5,50]	0,00 [0,00; 0,00]	0,5616
Preserved	2.001	8 (0,4)	2.052	1 (<0,1)	0,12 [0,02; 0,97]	0,12 [0,02; 0,97]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,0176
<p>Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>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. e: Berechnet mittels Cochran's Q-Test.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); BICMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>								

4.3.1.4.2.1.4.3 UE nach SOC und PT

Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich Ergebnisse mit **statistisch signifikantem Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen für unerwünschte Ereignisse **jeglichen Schweregrades** und für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** dargestellt. Die Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen, inklusive schweren UE und statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Für die SOC Herzerkrankungen für die insgesamt eine Risikoreduktion sowohl für UE jeglichen Schweregrades als auch für **schwerwiegende** unerwünschte Ereignisse zugunsten Empagliflozin zu sehen ist, zeigen sich auch für die zugehörigen PT Herzinsuffizienz (UE und SUE), Stauungsinsuffizienz (UE und SUE), Herzinsuffizienz akut (UE und SUE) und koronare Herzerkrankung (UE) signifikante Vorteile von Empagliflozin.

Entsprechende signifikante Ergebnisse zeigen sich auch für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (UE und SUE) und die zugehörigen PT Hyperkaliämie (UE), Hyperurikämie (UE), Gicht (UE), Diabetes Typ 2 (UE) und Hypomagnesiämie (UE).

Weiterhin sind für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE) sowie die zugehörige PT Schmerzen in einer Extremität (UE), wie auch für die SOC Untersuchungen (UE) sowie die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)

und SUE) und die zugehörigen PT Anämie (UE) und Eisenmangelanämie (UE) signifikante Ereignisreduktionen im Empagliflozin-Arm zu beobachten.

Für die *schwerwiegenden* unerwünschten Ereignisse der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege sowie die zugehörigen PT akutes Nierenversagen (UE und SUE) und Nierenversagen (SUE) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin.

Weitere signifikante Vorteile ergeben sich für *schwerwiegende* unerwünschten Ereignisse in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, sowie für den Ereignisse des PT Bronchitis (UE) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Für die PT Obstipation (UE) und Hauteinriss (UE) zeigen sich im Pooling Nachteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Allerdings traten diese Ereignisse jeweils nur bei einer geringen Anzahl von Patienten auf.

Zusammenfassend zeigt sich ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-erkrankungsbezogene Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf PT-Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen (siehe Tabelle 4-131).

Tabelle 4-131: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
SOC Herzerkrankungen								
SOC Herzerkrankungen (UE) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1998								
EMPEROR pooled	3.275	1.446 (44,2)	3.330	1.280 (38,4)	0,87 [0,82; 0,92]	0,79 [0,72; 0,87]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001
Reduced	1.274	573 (45,0)	1.278	477 (37,3)	0,83 [0,76; 0,91]	0,73 [0,62; 0,85]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
Preserved	2.001	873 (43,6)	2.052	803 (39,1)	0,90 [0,83; 0,97]	0,83 [0,73; 0,94]	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,0037
PT Herzinsuffizienz (UE) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8249								
EMPEROR pooled	3.275	891 (27,2)	3.330	721 (21,7)	0,80 [0,73; 0,87]	0,74 [0,66; 0,83]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001
Reduced	1.274	375 (29,4)	1.278	303 (23,7)	0,81 [0,71; 0,92]	0,75 [0,62; 0,89]	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,0011

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
Preserved	2.001	516 (25,8)	2.052	418 (20,4)	0,79 [0,71; 0,88]	0,74 [0,64; 0,85]	-0,05 [-0,08; -0,03]	<0,0001
PT Stauungsinsuffizienz (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2914			
EMPEROR pooled	3.275	118 (3,6)	3.330	83 (2,5)	0,69 [0,52; 0,91]	0,68 [0,51; 0,91]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0085
Reduced	1.274	46 (3,6)	1.278	26 (2,0)	0,56 [0,35; 0,91]	0,55 [0,34; 0,90]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0162
Preserved	2.001	72 (3,6)	2.052	57 (2,8)	0,77 [0,55; 1,09]	0,77 [0,54; 1,09]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1369
PT Herzinsuffizienz akut (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,5533			
EMPEROR pooled	3.275	59 (1,8)	3.330	39 (1,2)	0,65 [0,44; 0,97]	0,65 [0,43; 0,97]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0350
Reduced	1.274	27 (2,1)	1.278	20 (1,6)	0,74 [0,42; 1,31]	0,73 [0,41; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2977
Preserved	2.001	32 (1,6)	2.052	19 (0,9)	0,58 [0,33; 1,02]	0,58 [0,32; 1,02]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0545
PT Koronare Herzerkrankung (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1866			
EMPEROR pooled	3.275	39 (1,2)	3.330	23 (0,7)	0,58 [0,35; 0,97]	0,57 [0,34; 0,96]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0338
Reduced	1.274	11 (0,9)	1.278	3 (0,2)	0,27 [0,08; 0,97]	0,27 [0,08; 0,97]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0316
Preserved	2.001	28 (1,4)	2.052	20 (1,0)	0,70 [0,39; 1,23]	0,69 [0,39; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2115
SOC Herzerkrankungen (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,5713			
EMPEROR pooled	3.275	1.276 (39,0)	3.330	1.089 (32,7)	0,84 [0,79; 0,90]	0,76 [0,69; 0,84]	-0,06 [-0,09; -0,04]	<0,0001
Reduced	1.274	527 (41,4)	1.278	434 (34,0)	0,82 [0,74; 0,91]	0,73 [0,62; 0,86]	-0,07 [-0,11; -0,04]	0,0001
Preserved	2.001	749 (37,4)	2.052	655 (31,9)	0,85 [0,78; 0,93]	0,78 [0,69; 0,89]	-0,06 [-0,08; -0,03]	0,0002
PT Herzinsuffizienz (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8039			
EMPEROR pooled	3.275	891 (27,2)	3.330	720 (21,6)	0,80 [0,73; 0,87]	0,74 [0,66; 0,83]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001
Reduced	1.274	375 (29,4)	1.278	303 (23,7)	0,81 [0,71; 0,92]	0,75 [0,62; 0,89]	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,0011

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
Preserved	2.001	516 (25,8)	2.052	417 (20,3)	0,79 [0,70; 0,88]	0,73 [0,63; 0,85]	-0,05 [-0,08; -0,03]	<0,0001
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3202			
EMPEROR pooled	3.275	118 (3,6)	3.330	82 (2,5)	0,68 [0,52; 0,90]	0,67 [0,51; 0,90]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0068
Reduced	1.274	46 (3,6)	1.278	26 (2,0)	0,56 [0,35; 0,91]	0,55 [0,34; 0,90]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0162
Preserved	2.001	72 (3,6)	2.052	56 (2,7)	0,76 [0,54; 1,07]	0,75 [0,53; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1137
PT Herzinsuffizienz akut (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,5533			
EMPEROR pooled	3.275	59 (1,8)	3.330	39 (1,2)	0,65 [0,44; 0,97]	0,65 [0,43; 0,97]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0350
Reduced	1.274	27 (2,1)	1.278	20 (1,6)	0,74 [0,42; 1,31]	0,73 [0,41; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2977
Preserved	2.001	32 (1,6)	2.052	19 (0,9)	0,58 [0,33; 1,02]	0,58 [0,32; 1,02]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0545
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4658			
EMPEROR pooled	3.275	1.104 (33,7)	3.330	1.003 (30,1)	0,89 [0,83; 0,96]	0,85 [0,76; 0,94]	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,0015
Reduced	1.274	377 (29,6)	1.278	325 (25,4)	0,86 [0,76; 0,98]	0,81 [0,68; 0,97]	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,0186
Preserved	2.001	727 (36,3)	2.052	678 (33,0)	0,91 [0,84; 0,99]	0,86 [0,76; 0,98]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0277
PT Hyperkaliämie (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6869			
EMPEROR pooled	3.275	296 (9,0)	3.330	251 (7,5)	0,83 [0,71; 0,98]	0,82 [0,69; 0,98]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0265
Reduced	1.274	110 (8,6)	1.278	88 (6,9)	0,80 [0,61; 1,04]	0,78 [0,58; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0988
Preserved	2.001	186 (9,3)	2.052	163 (7,9)	0,85 [0,70; 1,04]	0,84 [0,68; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1251
PT Hyperurikämie (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0481			
EMPEROR pooled	3.275	237 (7,2)	3.330	162 (4,9)	0,67 [0,55; 0,82]	0,65 [0,53; 0,80]	-0,02 [-0,04; -0,01]	<0,0001
Reduced	1.274	89 (7,0)	1.278	45 (3,5)	0,50 [0,36; 0,72]	0,49 [0,34; 0,70]	-0,03 [-0,05; -0,02]	<0,0001

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
Preserved	2.001	148 (7,4)	2.052	117 (5,7)	0,77 [0,61; 0,97]	0,76 [0,59; 0,97]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0291
PT Gicht (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4363			
EMPEROR pooled	3.275	123 (3,8)	3.330	91 (2,7)	0,73 [0,56; 0,95]	0,72 [0,55; 0,95]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0188
Reduced	1.274	43 (3,4)	1.278	36 (2,8)	0,83 [0,54; 1,29]	0,83 [0,53; 1,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4155
Preserved	2.001	80 (4,0)	2.052	55 (2,7)	0,67 [0,48; 0,94]	0,66 [0,47; 0,94]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0194
PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,4319			
EMPEROR pooled	3.275	66 (2,0)	3.330	42 (1,3)	0,63 [0,43; 0,92]	0,62 [0,42; 0,92]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0164
Reduced	1.274	33 (2,6)	1.278	24 (1,9)	0,72 [0,43; 1,22]	0,72 [0,42; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2234
Preserved	2.001	33 (1,6)	2.052	18 (0,9)	0,53 [0,30; 0,94]	0,53 [0,30; 0,94]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0275
PT Hypomagnesiämie (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8729			
EMPEROR pooled	3.275	34 (1,0)	3.330	13 (0,4)	0,37 [0,20; 0,71]	0,37 [0,20; 0,71]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0016
Reduced	1.274	6 (0,5)	1.278	2 (0,2)	0,33 [0,07; 1,64]	0,33 [0,07; 1,64]	0,0 [-0,01; 0,00]	0,1554
Preserved	2.001	28 (1,4)	2.052	11 (0,5)	0,38 [0,19; 0,77]	0,38 [0,19; 0,76]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0049
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,9145			
EMPEROR pooled	3.275	165 (5,0)	3.330	123 (3,7)	0,73 [0,58; 0,92]	0,72 [0,57; 0,92]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0071
Reduced	1.274	50 (3,9)	1.278	36 (2,8)	0,72 [0,47; 1,09]	0,71 [0,46; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1210
Preserved	2.001	115 (5,7)	2.052	87 (4,2)	0,74 [0,56; 0,97]	0,73 [0,55; 0,97]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0275
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7060			
EMPEROR pooled	3.275	615 (18,8)	3.330	548 (16,5)	0,87 [0,79; 0,97]	0,85 [0,75; 0,96]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0108

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
Reduced	1.274	163 (12,8)	1.278	138 (10,8)	0,84 [0,68; 1,04]	0,83 [0,65; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1180
Preserved	2.001	452 (22,6)	2.052	410 (20,0)	0,88 [0,79; <1,00]	0,86 [0,74; 0,99]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0425
PT Schmerz in einer Extremität (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,1900			
EMPEROR pooled	3.275	84 (2,6)	3.330	61 (1,8)	0,71 [0,51; 0,99]	0,71 [0,51; 0,99]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0397
Reduced	1.274	16 (1,3)	1.278	17 (1,3)	1,06 [0,54; 2,09]	1,06 [0,53; 2,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8680
Preserved	2.001	68 (3,4)	2.052	44 (2,1)	0,63 [0,43; 0,92]	0,62 [0,42; 0,91]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0149
SOC Untersuchungen								
SOC Untersuchungen (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,9444			
EMPEROR pooled	3.275	420 (12,8)	3.330	366 (11,0)	0,86 [0,75; 0,98]	0,84 [0,72; 0,97]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0204
Reduced	1.274	143 (11,2)	1.278	122 (9,5)	0,85 [0,68; 1,07]	0,83 [0,65; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1646
Preserved	2.007	277 (13,8)	2.052	244 (11,9)	0,86 [0,73; 1,01]	0,84 [0,70; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0634
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7725			
EMPEROR pooled	3.275	376 (11,5)	3.330	301 (9,0)	0,78 [0,68; 0,91]	0,76 [0,65; 0,89]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0009
Reduced	1.274	93 (7,3)	1.278	76 (5,9)	0,81 [0,61; 1,09]	0,80 [0,59; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1693
Preserved	2.001	283 (14,1)	2.052	225 (11,0)	0,78 [0,66; 0,91]	0,75 [0,62; 0,90]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0023
PT Anämie (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6898			
EMPEROR pooled	3.275	229 (7,0)	3.330	171 (5,1)	0,73 [0,60; 0,89]	0,72 [0,58; 0,88]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0013
Reduced	1.274	57 (4,5)	1.278	39 (3,1)	0,68 [0,46; 1,02]	0,67 [0,44; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0590
Preserved	2.001	172 (8,6)	2.052	132 (6,4)	0,75 [0,60; 0,93]	0,73 [0,58; 0,93]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0090

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
PT Eisenmangelanämie (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6182			
EMPEROR pooled	3.275	53 (1,6)	3.330	32 (1,0)	0,59 [0,38; 0,91]	0,59 [0,38; 0,91]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0169
Reduced	1.274	11 (0,9)	1.278	8 (0,6)	0,72 [0,29; 1,80]	0,72 [0,29; 1,80]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4855
Preserved	2.001	42 (2,1)	2.052	24 (1,2)	0,56 [0,34; 0,92]	0,55 [0,33; 0,91]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0194
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3862			
EMPEROR pooled	3.275	74 (2,3)	3.330	45 (1,4)	0,60 [0,41; 0,86]	0,59 [0,41; 0,86]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0051
Reduced	1.274	12 (0,9)	1.278	10 (0,8)	0,83 [0,36; 1,92]	0,83 [0,36; 1,93]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6632
Preserved	2.001	62 (3,1)	2.052	35 (1,7)	0,55 [0,37; 0,83]	0,54 [0,36; 0,83]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0037
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
PT Akutes Nierenversagen (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8684			
EMPEROR pooled	3.275	171 (5,2)	3.330	129 (3,9)	0,74 [0,59; 0,93]	0,73 [0,58; 0,92]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0082
Reduced	1.274	54 (4,2)	1.278	39 (3,1)	0,72 [0,48; 1,08]	0,71 [0,47; 1,08]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1096
Preserved	2.001	117 (5,8)	2.052	90 (4,4)	0,75 [0,57; 0,98]	0,74 [0,56; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0346
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,3654			
EMPEROR pooled	3.275	325 (9,9)	3.330	252 (7,6)	0,76 [0,65; 0,89]	0,74 [0,62; 0,88]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0006
Reduced	1.274	108 (8,5)	1.278	74 (5,8)	0,68 [0,51; 0,91]	0,66 [0,49; 0,90]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0084
Preserved	2.001	217 (10,8)	2.052	178 (8,7)	0,80 [0,66; 0,97]	0,78 [0,63; 0,96]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0199
PT Akutes Nierenversagen (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,8684			
EMPEROR pooled	3.275	171 (5,2)	3.330	129 (3,9)	0,74 [0,59; 0,93]	0,73 [0,58; 0,92]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0082
Reduced	1.274	54 (4,2)	1.278	39 (3,1)	0,72 [0,48; 1,08]	0,71 [0,47; 1,08]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1096

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
Preserved	2.001	117 (5,8)	2.052	90 (4,4)	0,75 [0,57; 0,98]	0,74 [0,56; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0346
PT Nierenversagen (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,6660			
EMPEROR pooled	3.275	42 (1,3)	3.330	16 (0,5)	0,37 [0,21; 0,67]	0,37 [0,21; 0,66]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0005
Reduced	1.274	16 (1,3)	1.278	7 (0,5)	0,44 [0,18; 1,06]	0,43 [0,18; 1,06]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0584
Preserved	2.001	26 (1,3)	2.052	9 (0,4)	0,34 [0,16; 0,72]	0,33 [0,16; 0,72]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0031
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7700			
EMPEROR pooled	3.275	193 (5,9)	3.330	159 (4,8)	0,81 [0,66; 0,99]	0,80 [0,64; 0,99]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0398
Reduced	1.274	48 (3,8)	1.278	41 (3,2)	0,85 [0,57; 1,28]	0,85 [0,55; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4411
Preserved	2.001	145 (7,2)	2.052	118 (5,8)	0,79 [0,63; 1,00]	0,78 [0,61; 1,00]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0533
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
PT Bronchitis (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,7476			
EMPEROR pooled	3.275	148 (4,5)	3.330	108 (3,2)	0,72 [0,56; 0,91]	0,71 [0,55; 0,91]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0071
Reduced	1.274	50 (3,9)	1.278	38 (3,0)	0,76 [0,50; 1,15]	0,75 [0,49; 1,15]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1879
Preserved	2.001	98 (4,9)	2.052	70 (3,4)	0,70 [0,52; 0,94]	0,69 [0,50; 0,94]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0176
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
PT Obstipation (UE)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2771			
EMPEROR pooled	3.275	93 (2,8)	3.330	130 (3,9)	1,37 [1,06; 1,78]	1,39 [1,06; 1,82]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0171
Reduced	1.274	27 (2,1)	1.278	46 (3,6)	1,70 [1,06; 2,71]	1,72 [1,07; 2,79]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0249
Preserved	2.001	66 (3,3)	2.052	84 (4,1)	1,24 [0,90; 1,70]	1,25 [0,90; 1,74]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1800

Endpunkt – Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved								
Studie	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
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
PT Hauteinriss (UE)				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,2516				
EMPEROR pooled	3.275	22 (0,7)	3.330	45 (1,4)	2,01 [1,21; 3,33]	2,02 [1,21; 3,37]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0060
Reduced	1.274	4 (0,3)	1.278	14 (1,1)	3,49 [1,15; 10,57]	3,52 [1,15; 10,71]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0183
Preserved	2.001	18 (0,9)	2.052	31 (1,5)	1,68 [0,94; 2,99]	1,69 [0,94; 3,03]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0751
<p>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.</p> <p>Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>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. e: Berechnet mittels Cochran's Q-Test.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; 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)</p>								

4.3.1.4.2.2 Subgruppenanalysen – RCT – EMPEROR-Studien (supportive Evidenz)

Die verwendete Methodik bezüglich Subgruppenanalysen für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-132 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt.

Für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die gepoolte Analyse werden die Ergebnisse im jeweiligen Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.4.2.2.2ff) in Ergebnistabellen dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen auf Ebene der Einzelstudien sowie die Ereigniszeitkurven für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

In Abschnitt 4.3.1.4.2.2.3 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. Progression der Nierenerkrankung, MACE) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern zusammenfassend für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal diskutiert (Abschnitt 4.3.1.4.2.2.3). Ähnliches gilt für Auswertungen zu unterschiedlichen Operationalisierungen eines Endpunkts, für die die Interpretation entsprechend auf Endpunkt-Ebene vorgenommen wird.

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

4.3.1.4.2.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Tabelle 4-132: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²);	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität													
Gesamt mortalität													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Renaler Tod													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Morbidität													
Renale Morbidität													
Progression der Nierenerkrankung^{b, c} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht primärem Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression der Nierenerkrankung^c (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Akute Nierenschädigung													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität													
Progression der Nierenerkrankung ^c mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression der Nierenerkrankung ^c mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^c <10/15 ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR ^c <10/15 ml/min/1,73 m ²													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Kardiovaskuläre Morbidität													
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Myokardinfarkt													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlaganfall													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamthospitalisierungen													
Hospitalisierung jeglicher Ursache													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lebensqualität und Gesundheitszustand													
Gesundheitszustand (EQ-VAS)													
EQ-VAS													
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität (KCCQ-OSS)													
KCCQ-OSS													
Verschlechterung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 5 Punkte)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 5 Punkte)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen													
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse													
UE jeglichen Schweregrades													
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse													
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Gesamtrate SUE													
EMPEROR pooled	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reduced	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preserved	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE, die zum Therapieabbruch führten													
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten													
EMPEROR pooled	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reduced	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preserved	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE-Konzepte													
AESI/Spezifische UE													
Harnwegsinfektionen (BIcMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reduced	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preserved	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reduced	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preserved	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Akutes Nierenversagen (SMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leberschaden (SMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leberschaden (SMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gicht (PT-basierte Definition) (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genitalinfektionen (BIcMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Genitalinfektionen (BicMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT													
UE jeglichen Schweregrades, SUE													
SOC Herzerkrankungen (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Herzinsuffizienz (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Stauungsinsuffizienz (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Herzinsuffizienz akut (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Koronare Herzerkrankung (UE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOC Herzerkrankungen (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Herzinsuffizienz (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Preserved	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PT Herzinsuffizienz akut (SUE)													
EMPEROR pooled	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduced	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hyperkaliämie (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hyperurikämie (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Gicht (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
PT Hypomagnesiämie (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Schmerz in einer Extremität (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Untersuchungen (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Anämie (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Eisenmangelanämie (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege													
PT Akutes Nierenversagen (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Akutes Nierenversagen (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Nierenversagen (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PT Bronchitis (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts													
PT Obstipation (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen													
PT Hauteinriss (UE)													
EMPEROR pooled	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduced	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Preserved	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)_{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten/ARNi</p> <p>b: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR <10 bzw. <15 ml/min/1,73 m², anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%</p> <p>c: unter Verwendung des Schwellenwerts von <10 ml/min/1,73 m² für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); AT1: Angiotensin1; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; BiCmQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; g: Gramm; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)</p>													

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

4.3.1.4.2.2 Ergebnisse der Interaktionsterme (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

In Tabelle 4-133 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled) dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Hinweis zur Darstellung der Interaktions-p-Werte für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen:

Es werden ausschließlich die Endpunkte zu UE-Konzepten, sowie zu UE nach SOC und PT dargestellt, für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe Abschnitte 4.3.1.4.2.1.4.2 sowie 4.3.1.4.2.1.4.3). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE-Konzepten.

Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Mortalität													
Gesamtmortalität													
EMPEROR pooled	0,9611	0,9872	0,8427	0,9256	0,7618	0,1262	0,7544	0,1291	0,2903	0,5529	0,4890	0,7828	0,5031
Reduced	0,8589	0,4751	0,4367	0,7687	0,4617	0,5886	0,3931	0,7767	0,0695	0,2937	0,7011	0,8181	0,8965
Preserved	0,9944	0,9519	0,5568	0,5589	0,7730	0,1552	0,9249	0,1683	0,4770	0,9763	0,4242	0,5120	0,4444
Kardiovaskulärer Tod													
EMPEROR pooled	0,7494	0,3499	0,6935	0,7169	0,6784	0,2072	0,6049	0,0792	0,1044	0,1975	0,9866	0,3487	0,2810
Reduced	0,8441	0,1212	0,7029	0,5812	0,9118	0,5298	0,7434	0,4420	0,0505	0,5381	0,5391	0,9251	0,6847
Preserved	0,3507	0,6799	0,2437	0,7874	0,5624	0,2509	0,6071	0,1481	0,6785	0,2195	0,7606	0,3627	0,2792

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Renaler Tod													
EMPEROR pooled	n.b.	0,4381	n.b.	0,3095	n.b.	0,9310	0,8363	n.b.	n.b.	0,4810	0,9920	0,5583	0,9939
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	0,2779	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,9903	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,7077	0,9969
Morbidität													
Renale Morbidität													
Progression der Nierenerkrankung^{b, c} oder kardiovaskulärer Tod (entspricht primärem Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)													
EMPEROR pooled	0,8836	0,4261	0,6754	0,4424	0,9454	0,1832	0,4605	0,0729	0,2038	0,3385	0,9607	0,1637	0,3575
Reduced	0,4509	0,2597	0,5072	0,6557	0,6033	0,9847	0,9291	0,4314	0,0830	0,7167	0,8729	0,5829	0,4831
Preserved	0,2100	0,4387	0,6266	0,9655	0,6817	0,1195	0,3553	0,0838	0,9011	0,4030	0,9077	0,2726	0,3350
Progression der Nierenerkrankung^c (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)													
EMPEROR pooled	0,6184	0,4175	0,7406	0,1617	0,9700	0,9798	0,2296	0,7445	0,3108	0,4159	0,7480	0,3127	0,1388
Reduced	0,2417	0,3874	0,1684	0,3622	0,4500	0,2837	0,7226	0,5924	0,2530	0,3464	0,7852	0,4791	0,9900
Preserved	0,6288	0,5621	0,9942	0,5380	0,6998	0,6411	0,2606	0,4822	0,9259	0,8387	0,9844	0,4862	0,1571
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)													
EMPEROR pooled	0,8148	0,1022	0,9452	0,0235	0,5555	0,5846	0,4890	0,7730	0,6579	0,5110	0,7983	0,0773	0,7076
Reduced	0,5419	0,4615	n.b.	0,0927	0,8525	0,1773	0,6115	n.b.	n.b.	0,1488	0,6538	0,9998	0,9970

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Preserved	0,3594	0,1355	0,9768	0,2678	0,2463	0,9259	0,3635	0,6158	0,9670	0,2558	0,9934	0,0759	0,9462
Akute Nierenschädigung													
EMPEROR pooled	0,3476	0,3135	0,6085	0,9274	0,3018	0,2237	0,9263	0,1289	0,1751	0,3852	0,8785	0,3760	0,1273
Reduced	0,4887	0,9478	0,9230	0,3124	0,9417	0,7904	0,2517	0,0404	0,0672	0,2158	0,9760	0,2923	0,4694
Preserved	0,4438	0,2638	0,5124	0,4336	0,2637	0,0990	0,4826	0,6317	0,6663	0,8853	0,9575	0,5727	0,1486
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität													
Progression der Nierenerkrankung ^c mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 40\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR													
EMPEROR pooled	0,7797	0,8642	0,4996	0,1566	0,2140	0,5088	0,3419	0,3119	0,9740	0,7466	0,6036	0,1963	0,6254
Reduced	0,4435	0,9071	0,0304	0,3510	0,3029	0,7974	0,8484	0,5124	0,2419	0,5866	0,3481	0,4956	0,9812
Preserved	0,4752	0,5365	0,9060	0,7712	0,3827	0,4302	0,3221	0,2308	0,7187	0,3476	0,9007	0,3968	0,5981
Progression der Nierenerkrankung ^c mit einer prozentualen Abnahme um $\geq 57\%$ für die anhaltende Reduktion der eGFR													
EMPEROR pooled	0,6588	0,6689	0,9373	0,0121	0,4812	0,9568	0,2045	0,5658	0,4294	0,8087	0,4812	0,1877	0,9778
Reduced	0,6076	0,3928	0,5260	0,2674	0,6267	0,3213	0,7543	0,8041	0,2595	0,0397	0,4742	0,4461	0,9964
Preserved	0,8844	0,8143	0,9853	0,0498	0,1120	0,5712	0,2270	0,6681	0,9660	0,2208	0,5457	0,2538	0,9800
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^c $< 10/15$ ml/min/1,73 m ² oder renaler Tod													
EMPEROR pooled	0,7604	0,4690	0,8857	0,0191	0,7597	0,9620	0,3605	0,9957	0,6932	0,5463	0,9620	0,4488	0,9808
Reduced	0,3149	0,4347	n.b.	0,1475	0,6242	0,2255	0,2814	n.b.	n.b.	0,0851	0,5480	0,1763	0,9969

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Preserved	0,6840	0,6907	0,9541	0,1352	0,2536	0,6292	0,1022	0,9549	0,5072	0,2695	0,8030	0,5653	0,9885
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^c <10/15 ml/min/1,73 m ²													
EMPEROR pooled	0,7465	0,1044	0,8191	0,0361	0,5605	0,5709	0,3314	0,9804	0,4517	0,3260	0,9266	0,4060	0,9839
Reduced	n.b.	0,3965	n.b.	0,1196	0,8965	0,2402	0,6939	n.b.	n.b.	0,1142	0,6368	0,9995	0,9969
Preserved	0,6596	0,1315	0,9747	0,5218	0,2619	0,9019	0,2178	0,8288	0,8079	0,3595	0,6815	0,4616	1,0000
Kardiovaskuläre Morbidität													
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz													
EMPEROR pooled	0,9388	0,2506	0,3033	0,7185	0,4641	0,2296	0,5691	0,4014	0,8983	0,3014	0,3186	0,4583	0,3110
Reduced	0,4149	0,1755	0,1113	0,9239	0,3931	0,1585	0,9674	0,0821	0,5236	0,0293	0,1500	0,6843	0,3024
Preserved	0,1621	0,5648	0,3203	0,8118	0,8797	0,6811	0,4103	0,8100	0,9128	0,5071	0,7675	0,5914	0,5103
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)													
EMPEROR pooled	0,2519	0,2249	0,0230	0,7462	0,1263	0,1373	0,9471	0,1539	0,5315	0,4912	0,3146	0,8879	0,2185
Reduced	0,6995	0,2886	0,2092	0,5856	0,1497	0,7810	0,8478	0,1414	0,4825	0,2813	0,2501	0,6593	0,4446
Preserved	0,0201	0,4139	0,0184	0,7532	0,2776	0,1283	0,7463	0,7045	0,6021	0,9590	0,6697	0,6887	0,3726
MACE (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)													
EMPEROR pooled	0,7022	0,4800	0,5211	0,6337	0,2062	0,1522	0,5134	0,3145	0,8689	0,1326	0,4938	0,3080	0,2920
Reduced	0,3987	0,0704	0,4846	0,9924	0,2140	0,4250	0,9887	0,2401	0,9345	0,0632	0,4847	0,4203	0,3759
Preserved	0,4309	0,9659	0,4494	0,8414	0,2946	0,2148	0,3766	0,8277	0,9552	0,6998	0,7906	0,5851	0,3479

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Myokardinfarkt													
EMPEROR pooled	0,8877	0,8238	0,1016	0,5960	0,0303	0,0649	0,1430	0,6322	0,6983	0,3638	0,8558	0,9519	0,1984
Reduced	0,9460	0,2617	0,9999	0,3497	0,9693	0,2075	0,8370	0,5985	0,8525	0,6585	0,1575	0,9927	0,9912
Preserved	0,9400	0,3208	0,2060	0,8423	0,0090	0,1641	0,0327	0,3308	0,5515	0,4429	0,6361	0,7157	0,3551
Schlaganfall													
EMPEROR pooled	0,6284	0,3479	0,4258	0,5156	0,8480	0,7073	0,9282	0,3105	0,7246	0,6755	0,0421	0,9166	0,0387
Reduced	0,2943	0,1002	0,3483	0,2727	0,3774	0,7048	0,3367	0,1316	0,4328	0,6815	0,9817	0,9828	0,7055
Preserved	0,0872	0,9816	0,6608	0,8803	0,6882	0,5219	0,6064	0,6787	0,8186	0,5144	0,1912	0,7011	0,0601
Gesamthospitalisierungen													
Hospitalisierung jeglicher Ursache													
EMPEROR pooled	0,8848	0,4225	0,0724	0,5290	0,1603	0,0146	0,7124	0,6632	0,1440	0,9841	0,6013	0,8603	0,5095
Reduced	0,9437	0,4112	0,1303	0,9236	0,0692	0,8735	0,4171	0,3427	0,2812	0,1338	0,3485	0,8494	0,0331
Preserved	0,4504	0,2706	0,4395	0,7529	0,6974	0,0066	0,2586	0,4641	0,1645	0,2532	0,9276	0,6708	0,9442
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)													
EMPEROR pooled	0,5926	0,9048	0,0338	0,8489	0,4134	0,0561	0,9794	0,4718	0,2624	0,2474	0,3030	0,0339	0,2721
Reduced	0,6184	0,4737	0,2033	0,8005	0,2722	0,7377	0,2667	0,3747	0,8732	0,3897	0,4101	0,1430	0,0831
Preserved	0,4179	0,8949	0,2133	0,5627	0,9091	0,0146	0,2918	0,5895	0,2411	0,5196	0,5345	0,0586	0,4854

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Lebensqualität und Gesundheitszustand													
Gesundheitszustand (EQ-VAS)													
EQ-VAS													
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,3087	0,9425	0,1503	0,8831	0,5287	0,3841	0,1255	0,4986	0,7339	0,7245	0,3197	0,5919	0,0384
Reduced	0,7963	0,9964	0,6426	0,3626	0,8919	0,3216	0,0436	0,7330	0,7935	0,4553	0,2865	0,6117	0,2542
Preserved	0,4058	0,9992	0,1505	0,8546	0,4379	0,2817	0,8780	0,8290	0,4713	0,7170	0,6714	0,4598	0,0981
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,2229	0,8614	0,9559	0,6097	0,7968	0,1901	0,0303	0,0745	0,3252	0,4190	0,6864	0,4974	0,2349
Reduced	0,8496	0,9565	0,5988	0,4896	0,7262	0,6980	0,9017	0,4831	0,3042	0,9802	0,7629	0,6297	0,3260
Preserved	0,1263	0,7701	0,8728	0,8609	0,2552	0,1653	0,0066	0,1112	0,0698	0,2850	0,7307	0,5349	0,0719
Lebensqualität (KCCQ-OSS)													
KCCQ-OSS													
Verschlechterung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 5 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,7876	0,8430	0,5090	0,0532	0,5400	0,9038	0,5991	0,1623	0,0874	0,3625	0,5453	0,2731	0,6067
Reduced	0,7273	0,1869	n.b.	0,7655	0,9490	0,7950	0,4057	0,6530	0,0987	0,8307	0,0525	0,8776	0,8926
Preserved	0,9380	0,5595	0,7451	0,0364	0,3470	0,7967	0,9169	0,2828	0,4405	0,3046	0,5403	0,2072	0,5061

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 5 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,0452	0,7760	0,6241	0,2993	0,7955	0,0300	0,9257	0,9630	0,8530	0,3245	0,5363	0,8237	0,2687
Reduced	0,5281	0,9671	0,8643	0,7985	0,1908	0,6060	0,6222	0,9091	0,7851	0,7709	0,3646	0,8280	0,5449
Preserved	0,0740	0,4579	0,5840	0,2497	0,7502	0,0511	0,5095	0,8705	0,9365	0,3805	0,9673	0,5361	0,3881
Verschlechterung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,6893	0,2818	0,1526	0,6523	0,5738	0,7554	0,7296	0,2389	0,5438	0,0907	0,0090	0,1121	0,9061
Reduced	0,9370	0,1106	n.b.	0,5519	0,4181	0,6404	0,7964	0,8447	0,8287	0,9933	0,0321	0,3269	0,3223
Preserved	0,5267	0,8304	0,1034	0,2998	0,3032	0,9544	0,8066	0,2193	0,6143	0,0267	0,0683	0,1185	0,9025
Verbesserung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)													
EMPEROR pooled	0,8960	0,5904	0,3142	0,2652	0,8526	0,2090	0,3485	0,2082	0,9947	0,4438	0,6419	0,3140	0,6034
Reduced	0,6095	0,2291	0,7507	0,8662	0,1565	0,8798	0,9742	0,7327	0,4997	0,7004	0,6886	0,9408	0,5398
Preserved	0,5402	0,9096	0,1888	0,1384	0,5934	0,1686	0,2058	0,2529	0,5140	0,4841	0,6229	0,2099	0,6829
Nebenwirkungen													
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse													
UE jeglichen Schweregrades													
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades													
EMPEROR pooled	0,3751	0,6440	0,9000	0,7597	0,0151	0,5730	0,4474	0,1229	0,7686	0,2120	0,5651	0,8908	0,5845
Reduced	0,0758	0,9900	0,8539	0,6307	0,4965	0,8737	0,8769	0,0018	0,7910	0,6756	0,8294	0,7434	0,1926
Preserved	0,6849	0,8169	0,8072	0,1753	0,0065	0,3840	0,3404	0,0290	0,9436	0,0240	0,4558	0,7898	0,9702

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse													
EMPEROR pooled	0,4809	0,9452	0,7593	0,5796	0,0321	0,7072	0,1236	0,1577	0,9918	0,5289	0,6496	0,7366	0,8600
Reduced	0,1159	0,8501	0,6044	0,3317	0,5149	0,9358	0,2928	0,0119	0,9627	0,2596	0,8023	0,5715	0,5147
Preserved	0,6267	0,6618	0,8436	0,5870	0,0197	0,4154	0,2485	0,0255	0,8865	0,0329	0,5902	0,8755	0,9895
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse													
Gesamtrate SUE													
EMPEROR pooled	0,6840	0,9811	0,8070	0,5556	0,2232	0,0154	0,7590	0,2270	0,9904	0,1480	0,5718	0,8801	0,2073
Reduced	0,3380	0,2917	0,6268	0,3262	0,2274	0,5396	0,3453	0,0371	0,6258	0,0107	0,3434	0,5209	0,0945
Preserved	0,4721	0,6639	0,8833	0,7192	0,6218	0,0164	0,7354	0,9522	0,7905	0,8262	0,9216	0,4950	0,4427
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse													
EMPEROR pooled	0,9581	0,9962	0,8731	0,3912	0,2993	0,1232	0,1794	0,0540	0,7831	0,2743	0,4680	0,7388	0,3309
Reduced	0,3287	0,9568	0,5037	0,2105	0,7310	0,9720	0,0249	0,1313	0,7332	0,0324	0,4799	0,5718	0,3642
Preserved	0,3119	0,8803	0,9460	0,9672	0,3075	0,0623	0,9844	0,2108	0,7176	0,7703	0,7231	0,9828	0,4693
UE, die zum Therapieabbruch führten													
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten													
EMPEROR pooled	0,5024	0,7545	0,6789	0,4249	0,4335	0,1020	0,6467	0,6551	0,9854	0,3379	0,7805	0,5582	0,2275
Reduced	0,7015	0,4313	0,3143	0,9430	0,4336	0,2573	0,9120	0,6996	0,0751	0,2313	0,9958	0,8302	0,0384
Preserved	0,6982	0,9205	0,5214	0,1675	0,7665	0,2758	0,5262	0,2728	0,3017	0,7861	0,7914	0,4970	0,6486

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
UE-Konzepte													
AESI/Spezifische UE													
Harnwegsinfektionen (BIcMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	0,7500	0,0832	0,2548	0,4584	0,9707	0,4064	0,3742	0,0369	0,6613	0,1283	0,2409	0,9330	0,2392
Reduced	0,3657	0,1180	0,3852	0,9088	0,3792	0,9194	0,9072	0,0088	0,2978	0,5027	0,1498	0,3043	0,8930
Preserved	0,1651	0,3438	0,0947	0,3220	0,7209	0,4009	0,3577	0,1315	0,9001	0,1662	0,6215	0,7168	0,2673
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)													
EMPEROR pooled	0,9006	0,1780	0,1708	0,5092	0,2536	0,6786	0,4583	0,7563	0,4670	0,9577	0,8115	0,7706	0,0756
Reduced	0,6816	0,5573	0,9462	0,7894	0,5727	0,6750	0,9703	0,4513	0,8315	0,4790	0,4024	0,1506	0,4077
Preserved	0,5542	0,1610	0,0900	0,6151	0,3720	0,4892	0,3102	0,9889	0,3767	0,5378	0,3796	0,2411	0,1331
Akutes Nierenversagen (SMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	0,6441	0,2660	0,6857	0,8531	0,9026	0,1546	0,2824	0,4661	0,0661	0,1835	0,6821	0,2004	0,1030
Reduced	0,6357	0,9868	0,4158	0,2363	0,7826	0,9568	0,1531	0,1619	0,0101	0,1626	0,9222	0,6145	0,6770
Preserved	0,9482	0,2835	0,4058	0,1950	0,8146	0,1023	0,8497	0,9274	0,7851	0,5630	0,7420	0,1971	0,0916
Leberschaden (SMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	0,0693	0,1544	0,4959	0,4320	0,2609	0,3119	0,6379	0,9973	0,3947	0,2247	0,8212	0,7077	0,0151
Reduced	0,5623	0,2195	0,9424	0,7659	0,0880	0,2310	0,9565	0,3210	0,4880	0,1880	0,4523	0,2713	0,1409
Preserved	0,1384	0,7647	0,3032	0,5051	0,8026	0,4053	0,6649	0,5450	0,6587	0,7358	0,9425	0,2910	0,0728
Leberschaden (SMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	0,9376	0,0193	0,3959	0,9590	0,8600	0,1604	0,5774	0,5528	0,1482	0,2880	0,3510	0,4017	0,1469

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	0,7578	0,0886	0,9922	0,6866	0,2460	0,1251	0,3512	0,0684	0,7274	0,1931	0,5999	0,3926	0,5290
Preserved	0,7349	0,1306	0,2134	0,7979	0,7300	0,4698	0,9836	0,4880	0,1556	0,7078	0,4585	0,6579	0,2010
Gicht (PT-basierte Definition) (UE)													
EMPEROR pooled	0,8819	0,0013	0,6833	0,7995	0,2853	0,7028	0,9763	0,0804	0,1646	0,0765	0,8316	0,7743	0,7166
Reduced	0,0293	0,4740	0,1508	0,8457	0,4683	0,8118	0,5895	0,0634	0,6522	0,4467	0,7510	0,5693	0,4738
Preserved	0,0380	0,0019	0,4552	0,9208	0,6886	0,3469	0,6619	0,7508	0,0387	0,0993	0,7154	0,9277	0,9456
Genitalinfektionen (BIcMQ) (UE)													
EMPEROR pooled	0,1948	0,8662	0,4423	0,7576	0,3581	0,9840	0,4206	0,8253	0,7371	0,8666	0,3944	0,7867	0,9995
Reduced	0,3766	0,5028	0,9623	0,8186	0,3806	0,4518	0,4678	0,3810	0,5056	0,2679	0,9107	0,1713	0,4064
Preserved	0,2629	0,5282	0,2632	0,8396	0,3819	0,6697	0,1563	0,8316	0,8726	0,5161	0,3358	0,2617	0,6711
Genitalinfektionen (BIcMQ) (SUE)													
EMPEROR pooled	0,7681	0,8190	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,6028	0,3606
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (SUE)													
EMPEROR pooled	0,3901	0,9238	0,5419	0,0186	0,9692	0,5898	0,4235	0,7493	0,3720	0,2491	0,5512	0,6638	0,6093
Reduced	n.b.	0,7971	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,2214	0,8883	0,5141
Preserved	0,2656	0,8023	0,6851	0,1029	0,6006	0,2090	0,4819	0,9357	0,7084	0,2896	0,9480	0,6111	0,7899

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
UE nach SOC und PT													
UE jeglichen Schweregrades, SUE													
SOC Herzerkrankungen (UE)													
EMPEROR pooled	0,7656	0,4076	0,6800	0,9283	0,0143	0,3986	0,5660	0,0499	0,3354	0,1104	0,1632	0,5446	0,5768
Reduced	0,4162	0,3698	0,4996	0,7149	0,0981	0,4895	0,5307	0,0694	0,3352	0,0201	0,6135	0,9778	0,1652
Preserved	0,0924	0,2131	0,5069	0,5774	0,0632	0,7207	0,2286	0,3755	0,7253	0,8461	0,2515	0,6352	0,2788
PT Herzinsuffizienz (UE)													
EMPEROR pooled	0,2024	0,6651	0,6013	0,9619	0,0796	0,2809	0,7804	0,1480	0,6545	0,1835	0,0257	0,1511	0,2716
Reduced	0,7813	0,6785	0,3105	0,7902	0,5010	0,3703	0,4049	0,3831	0,3393	0,8373	0,0690	0,6613	0,0517
Preserved	0,0320	0,3675	0,7915	0,8490	0,1208	0,4809	0,7394	0,3800	0,4847	0,1195	0,1296	0,1478	0,8025
PT Stauungsinsuffizienz (UE)													
EMPEROR pooled	0,9792	0,4085	0,0921	0,5590	0,1550	0,6489	0,8739	0,5425	0,2761	0,2035	0,3783	0,9305	0,7075
Reduced	0,4978	0,1559	0,4613	0,1625	0,2619	0,8569	0,8888	0,5211	0,4290	0,5673	0,4634	0,3755	0,7959
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
PT Herzinsuffizienz akut (UE)													
EMPEROR pooled	0,3305	0,4716	0,5098	0,9138	0,2142	0,4474	0,2161	0,5235	0,9526	0,5207	0,5353	0,3148	0,6325
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
PT Koronare Herzerkrankung (UE)													
EMPEROR pooled	0,5863	0,7085	0,8476	0,5843	0,2335	0,7931	0,3428	0,3311	0,0563	0,0170	0,3783	0,6417	0,4690

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SOC Herzerkrankungen (SUE)													
EMPEROR pooled	0,4291	0,4360	0,6924	0,8321	0,0302	0,3294	0,3484	0,0484	0,6266	0,0547	0,1226	0,4759	0,3530
Reduced	0,3741	0,5520	0,3813	0,6592	0,1233	0,3679	0,5220	0,0731	0,5932	0,0307	0,3286	0,6728	0,0699
Preserved	0,0215	0,2239	0,8506	0,4352	0,1719	0,6441	0,0862	0,4162	0,9096	0,4733	0,2622	0,6194	0,8138
PT Herzinsuffizienz (SUE)													
EMPEROR pooled	0,1963	0,6958	0,5969	0,9341	0,0739	0,2980	0,8018	0,1411	0,6732	0,1764	0,0247	0,1480	0,2198
Reduced	0,7813	0,6785	0,3105	0,7902	0,5010	0,3703	0,4049	0,3831	0,3393	0,8373	0,0690	0,6613	0,0517
Preserved	0,0306	0,3917	0,7706	0,8198	0,1092	0,5089	0,7118	0,3633	0,4904	0,1129	0,1237	0,1429	0,6998
PT Stauungsinsuffizienz (SUE)													
EMPEROR pooled	0,9452	0,4711	0,0959	0,4916	0,1751	0,7102	0,8198	0,6039	0,3024	0,2443	0,3483	0,9039	0,7201
Reduced	0,4978	0,1559	0,4613	0,1625	0,2619	0,8569	0,8888	0,5211	0,4290	0,5673	0,4634	0,3755	0,7959
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
PT Herzinsuffizienz akut (SUE)													
EMPEROR pooled	0,3305	0,4716	0,5098	0,9138	0,2142	0,4474	0,2161	0,5235	0,9526	0,5207	0,5353	0,3148	0,6325
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)													
EMPEROR pooled	0,1802	0,2223	0,3549	0,4715	0,9830	0,9291	0,6554	0,0352	0,5010	0,2262	0,3000	0,9329	0,5368

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	0,5444	0,8769	0,1008	0,5900	0,4121	0,9029	0,9072	0,0869	0,6353	0,5050	0,6678	0,1852	0,9502
Preserved	0,1400	0,0779	0,5455	0,7426	0,7479	0,9416	0,5230	0,2362	0,4266	0,0483	0,3092	0,4996	0,4226
PT Hyperkaliämie (UE)													
EMPEROR pooled	0,5712	0,1598	0,1581	0,1917	0,6304	0,9372	0,3988	0,7170	0,3726	0,9967	0,6934	0,5753	0,0410
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
PT Hyperurikämie (UE)													
EMPEROR pooled	0,0351	0,8801	0,6502	0,8387	0,4421	0,2942	0,0290	0,3205	0,0356	0,1623	0,1387	0,4386	0,4757
Reduced	0,9942	0,7992	0,4681	0,1602	0,5352	0,8603	0,9734	0,7577	0,2555	0,0601	0,6316	0,0144	0,4510
Preserved	0,0010	0,6007	0,3704	0,0932	0,3478	0,3664	0,0065	0,3830	0,0905	0,0104	0,1105	0,4419	0,5810
PT Gicht (UE)													
EMPEROR pooled	0,8661	0,0017	0,6832	0,7341	0,2118	0,9991	0,7406	0,0498	0,2522	0,0995	0,9954	0,9293	0,361
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,0513	0,0040	0,3714	0,8932	0,7560	0,5656	0,6256	0,6433	0,0506	0,1462	0,8561	0,9778	0,6985
PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)													
EMPEROR pooled	0,2339	0,6776	0,2182	0,5992	0,5125	0,2308	0,5726	0,6125	0,8724	0,8676	0,1555	0,9094	0,4059
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,7698	0,0192	0,5762	0,1711	0,2267	0,9502	0,8818	0,5423	0,8654	0,9886	0,3432	0,4950	0,5709
PT Hypomagnesiämie (UE)													
EMPEROR pooled	0,9461	0,5866	0,8254	0,5422	0,5952	0,8317	0,3934	0,3464	0,8060	0,4403	0,2724	0,6558	0,5987

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,9434	0,7994	0,8965	0,3958	0,5396	0,9129	0,2156	0,3205	0,7946	0,5554	0,3170	0,4885	0,4631
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)													
EMPEROR pooled	0,5255	0,4294	0,3834	0,0900	0,6273	0,1528	0,6422	0,0049	0,0475	0,0600	0,9227	0,9711	0,6013
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,6460	0,9756	0,0731	0,1639	0,8100	0,1686	0,9838	0,0852	0,0850	0,0765	0,9826	0,4365	0,9724
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)													
EMPEROR pooled	0,3355	0,0232	0,4626	0,7053	0,1938	0,7013	0,6945	0,3414	0,8957	0,5338	0,7219	0,9674	0,4636
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,5043	0,2016	0,4988	0,7539	0,3583	0,9376	0,2644	0,5946	0,7047	0,1572	0,4605	0,5832	0,1603
PT Schmerz in einer Extremität (UE)													
EMPEROR pooled	0,7007	0,7921	0,4412	0,8273	0,0544	0,7312	0,8993	0,9107	0,6661	0,8739	0,3784	0,3317	0,4866
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,6634	0,9476	0,4347	0,3247	0,0653	0,8358	0,3292	0,9573	0,2503	0,9127	0,2028	0,5535	0,4960
SOC Untersuchungen (UE)													
EMPEROR pooled	0,1714	0,6842	0,5205	0,2086	0,0549	0,1863	0,8915	0,8324	0,5389	0,9104	0,1323	0,1120	0,5692
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)													
EMPEROR pooled	0,7873	0,8356	0,0729	0,4123	0,6393	0,3136	0,1372	0,5372	0,6241	0,9506	0,2511	0,3997	0,3935

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,8453	0,5712	0,0114	0,5581	0,7859	0,1562	0,0265	0,5599	0,5249	0,3482	0,2585	0,1060	0,6422
PT Anämie (UE)													
EMPEROR pooled	0,6381	0,6809	0,3001	0,6142	0,4019	0,3163	0,0286	0,5832	0,2546	0,6793	0,1691	0,9051	0,2285
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,2863	0,8376	0,1820	0,4809	0,3938	0,1995	0,0131	0,5949	0,1856	0,6662	0,2855	0,8250	0,2378
PT Eisenmangelanämie (UE)													
EMPEROR pooled	0,7084	0,0967	0,7185	0,1744	0,9000	0,3427	0,1090	0,5343	0,7151	0,9196	0,4094	0,8225	0,9175
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,7316	0,0491	0,5557	0,2332	0,9056	0,6251	0,1170	0,8273	0,7105	0,2049	0,6326	0,2433	0,2833
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)													
EMPEROR pooled	0,4529	0,4113	0,6329	0,8129	0,6125	0,5626	0,2600	0,4111	0,4775	0,2543	0,3861	0,5781	0,9543
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,1590	0,4235	0,5891	0,6645	0,3488	0,4953	0,2104	0,4610	0,4450	0,2869	0,4988	0,8622	0,7807
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege													
PT Akutes Nierenversagen (UE)													
EMPEROR pooled	0,3768	0,4217	0,5886	0,7319	0,4141	0,2162	0,9233	0,0774	0,3386	0,3616	0,5868	0,4340	0,2146
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,4388	0,4120	0,6311	0,3103	0,4071	0,1113	0,4363	0,6575	0,9779	0,7892	0,7305	0,7650	0,2457

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)													
EMPEROR pooled	0,5906	0,9050	0,7267	0,5936	0,9717	0,1665	0,5160	0,5457	0,3464	0,2693	0,7503	0,2535	0,3116
Reduced	0,1327	0,9358	0,4089	0,8724	0,8618	0,5670	0,5163	0,3070	0,2305	0,2465	0,5965	0,6530	0,7834
Preserved	0,3872	0,9800	0,4478	0,3030	0,9757	0,0560	0,7801	0,9281	0,8332	0,6210	0,9615	0,2558	0,2859
PT Akutes Nierenversagen (SUE)													
EMPEROR pooled	0,3768	0,4217	0,5886	0,7319	0,4141	0,2162	0,9233	0,0774	0,3386	0,3616	0,5868	0,4340	0,2146
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,4388	0,4120	0,6311	0,3103	0,4071	0,1113	0,4363	0,6575	0,9779	0,7892	0,7305	0,7650	0,2457
PT Nierenversagen (SUE)													
EMPEROR pooled	0,5527	0,6265	0,4975	0,7127	0,4287	0,8027	0,6890	0,7170	0,7138	0,8654	0,9305	0,4425	0,7407
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	0,8625	0,7500	0,7180	0,9345	0,2137	0,9687	0,4025	0,7629	0,7702	0,7147	0,6019	0,8047	0,7950
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)													
EMPEROR pooled	0,1763	0,6113	0,5254	0,6096	0,8570	0,4024	0,8428	0,5576	0,9670	0,0727	0,4514	0,8545	0,9848
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PT Bronchitis (UE)													
EMPEROR pooled	0,8531	0,1817	0,5885	0,7112	0,3831	0,3955	0,8037	0,6740	0,7064	0,8471	0,8221	0,3109	0,8521
Reduced	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Studie	Alter	Geschlecht	Region	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m ²):	Diabetesstatus zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m ²)	UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)	KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn	Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn ^a	Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn	Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn
Preserved	0,8947	0,6841	0,2791	0,9180	0,5014	0,2442	0,2503	0,1613	0,7398	0,5513	0,1901	0,3899	0,2750
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts													
PT Obstipation (UE)													
EMPEROR pooled	0,2617	0,3920	0,6299	0,6072	0,1921	0,1671	0,5250	0,0097	0,1395	0,2872	0,6986	0,1724	0,0303
Reduced	0,2332	0,6312	0,3625	0,8504	0,2942	0,5396	0,8999	0,2826	0,1378	0,9989	0,6261	0,5873	0,5886
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen													
PT Hauteinriss (UE)													
EMPEROR pooled	0,9928	0,4104	0,6836	0,3256	0,1358	0,9477	0,1377	0,3702	0,5639	0,8255	0,6874	0,7101	0,9611
Reduced	0,4996	0,4025	0,5850	0,8261	0,3109	0,2922	n.b.	n.b.	0,8961	0,1777	0,7683	0,4976	0,4778
Preserved	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.													
a: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten/ARNi													
b: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod, anhaltende eGFR <10 bzw. <15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%													
c: unter Verwendung des Schwellenwerts von <10 ml/min/1,73 m ² für die anhaltende Reduktion der eGFR für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn													
ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse); ATI: Angiotensin I; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; g: Gramm; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)													

4.3.1.4.2.2.1 Mortalität EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Mortalität ergaben keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.4.2.2.2 Morbidität EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-135 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

EMPEROR pooled	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Renale Morbidität							
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²)							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0235				
<130	1.686	16 (0,9)	0,72	1.687	4 (0,2)	0,18	0,23 [0,08; 0,68]; 0,0079
≥130	1.593	21 (1,3)	0,87	1.644	24 (1,5)	0,96	0,96 [0,53; 1,73]; 0,8859
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0121				
<130	1.686	29 (1,7)	1,31	1.687	11 (0,7)	0,49	0,39 [0,19; 0,78]; 0,0075
≥130	1.593	25 (1,6)	1,04	1.644	33 (2,0)	1,32	1,18 [0,70; 1,99]; 0,5331
Anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m², dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0191				
<130	1.686	21 (1,2)	0,94	1.687	6 (0,4)	0,27	0,28 [0,11; 0,70]; 0,0065
≥130	1.593	17 (1,1)	0,71	1.644	22 (1,3)	0,88	1,07 [0,56; 2,03]; 0,8333
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m²							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)			p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0361				
<130	1.686	13 (0,8)	0,59	1.687	4 (0,2)	0,18	0,29 [0,09; 0,89]; 0,0298

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

EMPEROR pooled	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
≥130	1.593	15 (0,9)	0,62	1.644	21 (1,3)	0,84	1,17 [0,60; 2,28]; 0,6497
Kardiovaskuläre Morbidität							
Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Region	p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0230						
Nord-amerika	434	102 (23,5) 155 ^e	19,08	433	82 (18,9) 160 ^e	19,28	1,01 [0,70; 1,46] ^f ; 0,9462
Latein-amerika	931	134 (14,4) 187 ^e	12,36	944	102 (10,8) 145 ^e	9,55	0,78 [0,58; 1,04] ^f ; 0,0936
Europa	1.338	204 (15,2) 305 ^e	12,34	1.361	154 (11,3) 217 ^e	8,61	0,65 [0,51; 0,83] ^f ; 0,0005
Asien	405	102 (25,2) 210 ^e	28,62	413	59 (14,3) 100 ^e	13,06	0,44 [0,30; 0,65] ^f ; <0,0001
Andere	171	27 (15,8) 42 ^e	13,58	180	25 (13,9) 41 ^e	12,93	0,98 [0,52; 1,85] ^f ; 0,9534
Myokardinfarkt							
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0303						
<75	1.656	20 (1,2)	0,70	1.613	34 (2,1)	1,22	1,72 [0,99; 2,99]; 0,0541
≥75 bis <85	1.006	19 (1,9)	1,05	1.085	10 (0,9)	0,51	0,48 [0,22; 1,04]; 0,0614
≥85	617	0 (0,0)	0,00	633	8 (1,3)	0,69	>999,99 [n.b.,n.b.]; 0,9720
Schlaganfall							
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn	p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0421						
Ja	2.706	78 (2,9)	1,66	2.752	78 (2,8)	1,63	0,97 [0,71; 1,33]; 0,8658
Nein	573	9 (1,6)	0,85	579	21 (3,6)	1,97	2,33 [1,07; 5,09]; 0,0338
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn	p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0387						
Ja	3.004	69 (2,3)	1,32	3.024	89 (2,9)	1,68	1,27 [0,93; 1,74]; 0,1391
Nein	275	18 (6,5)	3,36	307	10 (3,3)	1,73	0,52 [0,24; 1,14]; 0,1028

EMPEROR pooled	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignis- rate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)				p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0146			
<30	1.977	949 (48,0)	39,24	1.930	823 (42,6)	32,72	0,84 [0,77; 0,92]; 0,0003
≥30	1.302	616 (47,3)	35,59	1.401	679 (48,5)	36,67	1,00 [0,90; 1,12]; 0,9327
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)							
Region				p-Wert des Interaktionstests ^d = 0,0338			
Nord-amerika	434	250 (57,6) 615 ^e	75,69	433	248 (57,3) 640 ^e	77,11	1,02 [0,83; 1,27] ^f ; 0,8244
Latein-amerika	931	393 (42,2) 668 ^e	44,14	944	360 (38,1) 580 ^e	38,20	0,86 [0,72; 1,01] ^f ; 0,0680
Europa	1.338	619 (46,3) 1.310 ^e	53,02	1.361	631 (46,4) 1.318 ^e	52,30	0,98 [0,86; 1,11] ^f ; 0,7457
Asien	405	218 (53,8) 508 ^e	69,22	413	184 (44,6) 378 ^e	49,36	0,66 [0,52; 0,83] ^f ; 0,0004
Andere	171	85 (49,7) 191 ^e	61,75	180	79 (43,9) 183 ^e	57,71	0,93 [0,66; 1,33] ^f ; 0,7032
Therapie mit Beta-Blockern zu Studienbeginn				p-Wert des Interaktionstests ^d =0,0339			
Ja	2.935	1.391 (47,4) 2.872 ^e	55,33	2.982	1.342 (45,0) 2.793 ^e	52,54	0,94 [0,86; 1,02] ^f 0,1421
Nein	344	174 (50,6) 420 ^e	64,72	349	160 (45,8) 306 ^e	48,17	0,70 [0,54; 0,90] ^f 0,0060
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.							
a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.							
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.							
c: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).							
d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							
e: Anzahl wiederholter Ereignisse (nur bei Endpunkten mit wiederholten Ereignissen).							
f: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod bzw. Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Subgruppe, Studie und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe							
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter;							

EMPEROR pooled	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt ^c Empagliflozin vs. Placebo
	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	N ^a	n ^b (%) n ^e	Ereignisrate pro 100 PJ	HR [95% KI]; p-Wert
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System							

4.3.1.4.2.2.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Für die Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-136 dargestellt.

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

EMPEROR pooled	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)							
EQ-VAS							
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)							
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0384		
Ja	2.847	483 (17,0)	2.892	488 (16,9)	1,00 [0,86; 1,15]	0,97 [0,86; 1,08]	0,5727
Nein	262	52 (19,8)	291	37 (12,7)	0,58 [0,36; 0,93]	0,64 [0,44; 0,93]	0,0198
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0303		
Diabetisch	1.648	389 (23,6)	1.694	468 (27,6)	1,29 [1,08; 1,55]	1,14 [1,02; 1,27]	0,0200
Nicht-Diabetisch	1.461	306 (20,9)	1.489	304 (20,4)	0,93 [0,76; 1,15]	0,94 [0,83; 1,07]	0,3847

EMPEROR pooled	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert ^d
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	
Lebensqualität (KCCQ-OSS)							
KCCQ							
Verbesserung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 5 Punkte)							
Alter				p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0452			
<65	725	376 (51,9)	677	353 (52,1)	1,03 [0,82; 1,30]	1,00 [0,91; 1,10]	0,9949
≥65	2.383	949 (39,8)	2.508	1.147 (45,7)	1,28 [1,13; 1,44]	1,12 [1,06; 1,19]	0,0002
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)				p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0300			
<30	1.868	798 (42,7)	1.843	818 (44,4)	1,09 [0,95; 1,26]	1,04 [0,97; 1,11]	0,2468
≥30	1.240	527 (42,5)	1.342	682 (50,8)	1,44 [1,21; 1,70]	1,17 [1,08; 1,27]	0,0001
Verschlechterung des KCCQ-OSS Scores (Responsekriterium 15 Punkte)							
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn				p-Wert des Interaktionstests ^e = 0,0090			
Ja	2.567	345 (13,4)	2.638	329 (12,5)	0,93 [0,79; 1,09]	0,94 [0,82; 1,08]	0,3623
Nein	541	99 (18,3)	547	63 (11,5)	0,55 [0,39; 0,78]	0,61 [0,46; 0,82]	0,0008
<p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis. c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Studie, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung. 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 Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Studie, Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung, (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); kg: Kilogramm; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m²: Quadratmeter; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; PJ: Patientenjahre; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)</p>							

4.3.1.4.2.2.4 Nebenwirkungen EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

4.3.1.4.2.3.2.4.1 Gesamtraten UE

Im Pooling ergaben die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ für die Auswertungen *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE*, die

zum Therapieabbruch führten keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Auswertungen *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades*, *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* und *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm Tabelle 4-137 dargestellt.

4.3.1.4.2.3.2.4.2 UE-Konzepte

Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-137 dargestellt.

4.3.1.4.2.3.2.4.3 UE nach SOC und PT

Für die Endpunkte UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Poolings und der Einzelstudien in Tabelle 4-137 dargestellt.

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Nebenwirkungen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (pooled)

EMPEROR pooled	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 unerwünschter Ereignisse								
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0151			
<75	1.653	1.445 (87,4)	1.612	1.428 (88,6)	1,01 [0,99; 1,04]	1,11 [0,90; 1,37]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3429
75 bis <85	1.005	869 (86,5)	1.085	898 (82,8)	0,96 [0,92; 0,99]	0,75 [0,59; 0,96]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0202
≥85	617	547 (88,7)	633	537 (84,8)	0,96 [0,92; 1,00]	0,72 [0,51; 1,00]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,0489
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0321			
<75	1.653	1.379 (83,4)	1.612	1.372 (85,1)	1,02 [0,99; 1,05]	1,13 [0,93; 1,36]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,2216
75 bis <85	1.005	828 (82,4)	1.085	856 (78,9)	0,96 [0,92; 1,00]	0,80 [0,64; 1,00]	-0,03 [-0,07; 0,00]	0,0458

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

EMPEROR pooled	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	
≥85	617	528 (85,6)	633	523 (82,6)	0,97 [0,92; 1,01]	0,80 [0,59; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1610
Gesamtrate SUE								
Body-Mass-Index zu Studienbeginn (kg/m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0154			
<30	1.975	1.178 (59,6)	1.930	1.022 (53,0)	0,89 [0,84; 0,94]	0,76 [0,67; 0,86]	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001
≥30	1.300	741 (57,0)	1.400	785 (56,1)	0,99 [0,92; 1,05]	0,97 [0,83; 1,13]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,6730
UE-Konzepte								
Harnwegsinfektionen (BICMQ) (UE)								
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0369			
<30	250	32 (12,8)	263	38 (14,4)	1,18 [0,76; 1,85]	1,22 [0,73; 2,03]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,4587
30 bis <45	898	108 (12,0)	909	99 (10,9)	0,90 [0,70; 1,16]	0,89 [0,66; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4272
≥45	2.126	144 (6,8)	2.158	204 (9,5)	1,38 [1,13; 1,70]	1,43 [1,14; 1,78]	0,03 [0,01; 0,04]	0,0017
Leberschaden (SMQ) (UE)								
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0151			
Nein	275	15 (5,5)	307	3 (1,0)	0,20 [0,06; 0,64]	0,19 [0,06; 0,62]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0023
Ja	3.000	183 (6,1)	3.023	158 (5,2)	0,86 [0,70; 1,05]	0,85 [0,68; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1421
Leberschaden (SMQ) (SUE)								
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0193			
Männlich	2.023	31 (1,5)	2.068	30 (1,5)	0,95 [0,57; 1,56]	0,95 [0,57; 1,57]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8277
Weiblich	1.252	26 (2,1)	1.262	8 (0,6)	0,32 [0,15; 0,68]	0,31 [0,14; 0,68]	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0020
Gicht (PT-basierte Definition) (UE)								
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0013			
Männlich	2.023	84 (4,2)	2.068	80 (3,9)	0,93 [0,69; 1,26]	0,93 [0,68; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6434
Weiblich	1.252	46 (3,7)	1.262	15 (1,2)	0,32 [0,18; 0,57]	0,31 [0,17; 0,56]	-0,03 [-0,04; -0,01]	<0,0001

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

EMPEROR pooled	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	
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (SUE)								
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0186			
<130	1.684	20 (1,2)	1.687	4 (0,2)	0,22 [0,08; 0,60]	0,21 [0,08; 0,60]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0012
≥130	1.591	10 (0,6)	1.643	11 (0,7)	1,07 [0,46; 2,51]	1,07 [0,45; 2,52]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8790
UE nach SOC und PT								
SOC Herzerkrankungen (UE)								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0143			
<75	1.653	742 (44,9)	1.612	684 (42,4)	0,95 [0,87; 1,02]	0,90 [0,79; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1555
75 bis <85	1.005	441 (43,9)	1.085	372 (34,3)	0,78 [0,70; 0,87]	0,67 [0,56; 0,80]	-0,10 [-0,14 -0,05]	<0,0001
≥85	617	263 (42,6)	633	224 (35,4)	0,83 [0,72; 0,95]	0,74 [0,59; 0,93]	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,0087
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0499			
<30	250	127 (50,8)	263	137 (52,1)	1,03 [0,87; 1,22]	1,06 [0,75; 1,50]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,7355
30 bis <45	898	415 (46,2)	909	382 (42,0)	0,91 [0,82; 1,01]	0,84 [0,70; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,0715
≥45	2.126	904 (42,5)	2.158	761 (35,3)	0,83 [0,77; 0,89]	0,74 [0,65; 0,83]	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001
PT Herzinsuffizienz (UE)								
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0257			
Nein	572	155 (27,1)	578	152 (26,3)	0,97 [0,80; 1,18]	0,96 [0,74; 1,25]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7590
Ja	2.703	736 (27,2)	2.752	569 (20,7)	0,76 [0,69; 0,84]	0,70 [0,62; 0,79]	-0,07 [-0,09; -0,04]	<0,0001
PT Koronare Herzerkrankung (UE)								
KDIGO Risikoklasse zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0170			
Gering, moderat, hoch	2.430	23 (0,9)	2.495	21 (0,8)	0,88 [0,49; 1,59]	0,88 [0,48; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,6721
Sehr hoch	834	16 (1,9)	820	2 (0,2)	0,13 [0,03; 0,56]	0,13 [0,03; 0,55]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0011

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

EMPEROR pooled	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 Herzerkrankungen (SUE)								
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0302			
<75	1.653	653 (39,5)	1.612	582 (36,1)	0,91 [0,84; 1,00]	0,87 [0,75; 1,00]	-0,03 [-0,07; 0,00]	0,0472
75 bis <85	1.005	392 (39,0)	1.085	324 (29,9)	0,77 [0,68; 0,86]	0,67 [0,55; 0,80]	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001
≥85	617	231 (37,4)	633	183 (28,9)	0,77 [0,66; 0,90]	0,68 [0,54; 0,86]	-0,09 [-0,14; -0,03]	0,0013
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0484			
<30	250	116 (46,4)	263	124 (47,1)	1,02 [0,84; 1,22]	1,03 [0,73; 1,46]	0,01 [-0,08; 0,09]	0,8598
30 bis <45	898	370 (41,2)	909	328 (36,1)	0,88 [0,78; 0,98]	0,81 [0,67; 0,97]	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,0255
≥45	2.126	790 (37,2)	2.158	637 (29,5)	0,80 [0,73; 0,87]	0,71 [0,62; 0,81]	-0,08 [-0,10; -0,05]	<0,0001
PT Herzinsuffizienz (SUE)								
Therapie mit RAAS-Inhibitoren zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0247			
Nein	572	155 (27,1)	578	152 (26,3)	0,97 [0,80; 1,18]	0,96 [0,74; 1,25]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7590
Ja	2.703	736 (27,2)	2.752	568 (20,6)	0,76 [0,69; 0,84]	0,70 [0,61; 0,79]	-0,07 [-0,09; -0,04]	<0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)								
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0352			
<30	250	103 (41,2)	263	119 (45,2)	1,13 [0,93; 1,38]	1,24 [0,87; 1,77]	0,05 [-0,03; 0,14]	0,2305
30 bis <45	898	340 (37,9)	909	286 (31,5)	0,83 [0,73; 0,94]	0,75 [0,62; 0,91]	-0,06 [-0,11; -0,02]	0,0036
≥45	2.126	661 (31,1)	2.158	598 (27,7)	0,89 [0,81; 0,98]	0,85 [0,74; 0,97]	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,0130
PT Hyperkaliämie (UE)								
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0410			
Ja	275	16 (5,8)	307	27 (8,8)	1,52 [0,83; 2,75]	1,57 [0,82; 2,97]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1692
Nein	3.000	280 (9,3)	3.023	224 (7,4)	0,79 [0,67; 0,94]	0,78 [0,65; 0,93]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0069

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

EMPEROR pooled	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 Hyperurikämie (UE)								
Alter p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0351								
<65	766	74 (9,7)	705	62 (8,8)	0,91 [0,66; 1,25]	0,90 [0,63; 1,28]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5512
≥65	2.509	163 (6,5)	2.625	100 (3,8)	0,59 [0,46; 0,75]	0,57 [0,44; 0,74]	-0,03 [-0,04; -0,01]	<0,0001
Diabetesstatus zu Studienbeginn p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0290								
Diabetisch	1.739	129 (7,4)	1.779	106 (6,0)	0,80 [0,63; 1,03]	0,79 [0,61; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0813
Nicht-Diabetisch	1.536	108 (7,0)	1.551	56 (3,6)	0,51 [0,37; 0,70]	0,49 [0,36; 0,69]	-0,03 [-0,05; -0,02]	<0,0001
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0356								
<30	1.216	87 (7,2)	1.243	47 (3,8)	0,53 [0,37; 0,75]	0,51 [0,35; 0,73]	-0,03 [-0,05; -0,02]	0,0002
≥30 bis ≤300	1.548	109 (7,0)	1.546	70 (4,5)	0,64 [0,48; 0,86]	0,63 [0,46; 0,85]	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0027
>300	500	40 (8,0)	525	44 (8,4)	1,06 [0,70; 1,59]	1,06 [0,68; 1,66]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,7920
PT Gicht (UE)								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0017								
Männlich	2.023	80 (4,0)	2.068	77 (3,7)	0,94 [0,69; 1,28]	0,94 [0,68; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6997
Weiblich	1.252	43 (3,4)	1.262	14 (1,1)	0,32 [0,18; 0,58]	0,31 [0,17; 0,57]	-0,02 [-0,04; -0,01]	<0,0001
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0498								
<30	250	10 (4,0)	263	18 (6,8)	1,74 [0,81; 3,76]	1,79 [0,81; 3,95]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1489
30 bis <45	898	52 (5,8)	909	31 (3,4)	0,59 [0,38; 0,91]	0,57 [0,36; 0,91]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0158
≥45	2.126	61 (2,9)	2.158	42 (1,9)	0,68 [0,46; 1,00]	0,67 [0,45; 1,00]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0477
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)								
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0049								
<30	250	15 (6,0)	263	28 (10,6)	1,84 [1,00; 3,38]	1,94 [1,00; 3,75]	0,05 [0,00; 0,10]	0,0470

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

EMPEROR pooled	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	
30 bis <45	898	59 (6,6)	909	34 (3,7)	0,57 [0,38; 0,86]	0,55 [0,36; 0,85]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0062
≥45	2.126	91 (4,3)	2.158	61 (2,8)	0,66 [0,48; 0,90]	0,65 [0,46; 0,90]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0090
UACR-Wert zu Studienbeginn (mg/g)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0475			
<30	1.216	55 (4,5)	1.243	28 (2,3)	0,50 [0,32; 0,78]	0,49 [0,31; 0,77]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0018
≥30 bis ≤300	1.548	77 (5,0)	1.546	57 (3,7)	0,74 [0,53; 1,03]	0,73 [0,51; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0747
>300	500	33 (6,6)	525	38 (7,2)	1,11 [0,71; 1,73]	1,11 [0,69; 1,81]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6611
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (UE)								
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0232			
Männlich	2.023	344 (17,0)	2.068	275 (13,3)	0,78 [0,68; 0,90]	0,75 [0,63; 0,89]	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0008
Weiblich	1.252	271 (21,6)	1.262	273 (21,6)	0,99 [0,86; 1,15]	0,99 [0,82; 1,20]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9294
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
PT Anämie (UE)								
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0286			
Diabetisch	1.739	125 (7,2)	1.779	112 (6,3)	0,87 [0,68; 1,12]	0,86 [0,66; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2759
Nicht-Diabetisch	1.536	104 (6,8)	1.551	59 (3,8)	0,56 [0,41; 0,76]	0,54 [0,39; 0,75]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,0002
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
PT Obstipation (UE)								
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0097			
<30	250	9 (3,6)	263	17 (6,5)	1,81 [0,80; 4,06]	1,86 [0,81; 4,29]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1448
30 bis <45	898	40 (4,5)	909	31 (3,4)	0,76 [0,48; 1,20]	0,75 [0,47; 1,21]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2422
≥45	2.126	44 (2,1)	2.158	82 (3,8)	1,83 [1,28; 2,63]	1,87 [1,29; 2,71]	0,02 [0,01; 0,03]	0,0008

EMPEROR pooled	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	
Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0303			
Nein	275	14 (5,1)	307	9 (2,9)	0,58 [0,26; 1,32]	0,57 [0,24; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1913
Ja	3.000	79 (2,6)	3.023	121 (4,0)	1,52 [1,15; 2,01]	1,54 [1,15; 2,05]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0031
<p>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: Berechnet mittels Cochran's-Q Test.</p> <p>BIcMQ: BI-customised MedDRA query; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); g: Gramm; KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; 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); UACR: Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>								

4.3.1.4.2.2.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-132). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ 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.

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.

4.3.1.5 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 4-138: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
Hauptevidenz	
EMPA-KIDNEY	Studienbericht: [144]
	Protokoll: [165]
	Statistischer Analyseplan: [142]
	Studienregistereinträge: [148–152]
	Studienpublikationen ^a : [87, 148, 150, 152, 153]
Supportive Evidenz	
EMPA-REG OUTCOME	Studienbericht: [154]
	Protokoll: [136]
	Statistischer Analyseplan: [141]
	Studienpublikationen: ja [155–161]
EMPEROR-Reduced	Studienbericht: [162]
	Protokoll: [138]
	Statistischer Analyseplan: [139]
EMPEROR-Preserved	Studienbericht: [163]
	Protokoll: [137]
	Statistischer Analyseplan: [140]
	Studienpublikationen: [164]
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 (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 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 4-139: 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 4.3.1.2.2.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-140: 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 4-141: 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 4-142: 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 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2.2.1)
<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 4.3.1.4.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 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 4-144: 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 4-145: 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 4-146: 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 4-147: 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 4.3.1.4.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (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 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 4-148: 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 4-149: 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 4.3.1.4.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Hauptevidenz: EMPA-KIDNEY

Evidenzstufe

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die EMPA-KIDNEY Studie herangezogen. Bei der EMPA-KIDNEY Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerFO vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib [90].

Studienqualität

Bei der EMPA-KIDNEY-Studie handelt es sich um eine RCT mit ereignisgesteuerter Studiendauer mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,0 Jahren. Die Studie untersucht Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo vor dem Hintergrund einer optimierten Standardtherapie und lässt damit einen direkten Vergleich gegenüber der zVT zu. (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Die Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT wurden anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial der EMPA-KIDNEY Studie wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F). 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 EMPA-KIDNEY ist mit insgesamt 6.609 eingeschlossenen Patienten, die aus 8 Ländern in 241 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,0 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit über 6.600 eingeschlossenen Patienten ist die EMPA-KIDNEY Studie die bislang größte SGLT2-Inhibitor-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD.

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, sowie die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“, „Renaler Tod“, „Akute Nierenschädigung“, „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“, die in der EMPA-KIDNEY Studie erfasst wurden.

Die durchgeführten Analysen 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. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Analysen zu UE basieren auf dem „Treated Set“.

Die bereits in Abschnitt 4.2.5.4 erläuterten Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der EMPA-KIDNEY Studie präspezifiziert waren, belegen die Robustheit der Studienergebnisse.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend liegt mit der EMPA-KIDNEY Studie liegt eine sehr große, hochwertige, aussagekräftige Studie vor.

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPA-KIDNEY Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind also geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.

Supportive Evidenz: CKD-Subpopulation aus EMPA-REG OUTCOME sowie aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren jeweils auf Basis der Ergebnisse für die jeweilige Gesamtpopulation bereits bewertet [54, 58, 74].

Bei allen drei supportiv dargestellten Studien handelt es sich um große RCT. Das Verzerrungspotential der Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Anhang 4-F). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfer 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.

Damit liegt für die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved auf Basis der Evidenzstufe, der Studienqualität und Validität der Endpunkte jeweils eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise vor.

Für das vorliegende Dossier wurde aus den jeweiligen Gesamtstudien post-hoc jeweils eine CKD-Subpopulation gebildet. Die Selektion dieser Population wurde mittels der Definition nach KDIGO vorgenommen, die auch in einer vorherigen Nutzenbewertung des G-BA in der Indikation CKD herangezogen wurde [117], und beruht damit auf objektiven Kriterien.

EMPA-REG OUTCOME

Die so gebildete CKD-Subpopulation macht mit 2.359 Patienten ein Drittel der Studien-Gesamtpopulation aus. Die beiden Behandlungsarme stellen sich hinsichtlich relevanter klinischer Charakteristika ausgeglichen dar. Daher kann von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

EMPEROR-Studien

Die CKD-Subpopulationen machen mit 6.610 Patienten zwei Drittel der Studien-Gesamtpopulationen aus. Die beiden Behandlungsarme stellen sich hinsichtlich relevanter klinischer Charakteristika ausgeglichen dar. Daher kann von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Bei den beiden Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved handelt es sich um parallel geplante Studien mit nahezu identischem Studiendesign („Schwesterstudien“). Für das vorliegende Dossier wurden die Auswertungen zu den jeweiligen CKD-Subpopulationen der EMPEROR-Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen ausreichend vergleichbar waren [82] und eine gepoolte Betrachtung der Studien grundsätzlich präspezifiziert war (Studien-Gesamtpopulation). Aufgrund der höheren Aussagekraft (Evidenzlevel Ia [90]) wird die gepoolte Auswertung als Hauptanalyse betrachtet.

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.

Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext

Durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie bildet die EMPA-KIDNEY Studie ein versorgungsnahes CKD-Patientenkollektiv ab:

Die Anteile der eingeschlossenen CKD-Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der chronischen Nierenerkrankung (siehe Abbildung 81: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]).

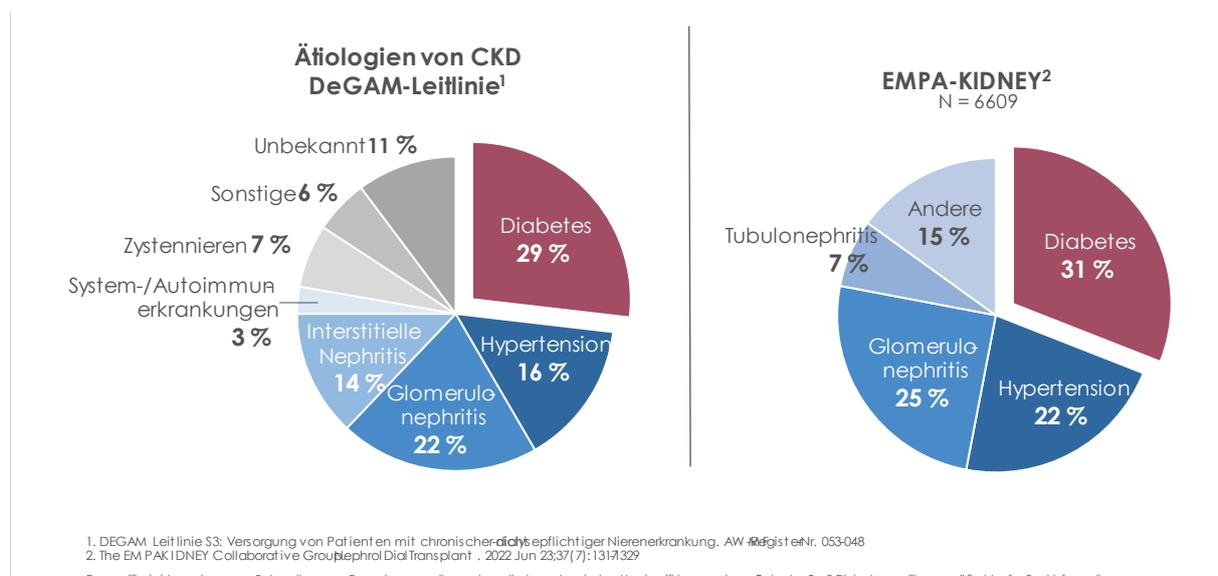


Abbildung 81: Die Anteile der in die EMPA-KIDNEY eingeschlossenen Grunderkrankungen entsprechen den in der DEGAM-Leitlinie berichteten Ursachen der CKD [20, 87]

Ebenso wird über den Einschluss von Patienten über breite eGFR- und Albuminurie-Bereiche ein umfassendes und versorgungsrelevantes Spektrum von Nierenerkrankungen abgedeckt [1, 2].

Darüber hinaus konnten – anders als in der vom G-BA bereits im Anwendungsgebiet der CKD bewerteten Studie – in die Studie EMPA-KIDNEY auch Patienten eingeschlossen werden, die nicht mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten behandelt wurden, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Indikation [6]. Diese Patienten machten in der EMPA-

KIDNEY Studie 15% der Studienpopulation aus. Eine vergleichbare Größenordnung zeigt sich im Versorgungsalltag [1, 2].

Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht somit auch Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder gänzlich ausgeschlossen oder deutlich unterrepräsentiert waren [1–13].

Somit wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche und versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.2). Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ableitung des Zusatznutzens für das neue Anwendungsgebiet CKD basiert auf der primär zulassungsbegründenden Studie EMPA-KIDNEY.

Die CKD ist eine häufige Begleiterkrankung von Patienten mit metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen [48, 59, 69–73]. Daher wurde geprüft, inwieweit in früheren Studien mit Empagliflozin auch ein relevanter Anteil Patienten mit CKD teilnahm. Identifiziert wurden die drei großen Outcome Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved.

Die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved durchliefen jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in den Anwendungsgebieten T2DM (EMPA-REG OUTCOME) sowie symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved). Die Nutzenbewertungsverfahren mündeten in einem Zusatznutzen im jeweiligen Anwendungsgebiet basierend auf der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation [54, 58, 74].

Patienten mit CKD sind Teil der jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen, auf Basis derer jeweils der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen untersucht [75–77]. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt [54, 58, 74]. Damit kann von einer hinreichenden Übertragbarkeit des für die Gesamtpopulation belegten Zusatznutzens auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der KDIGO-Definition (eGFR <60 ml/min/1,73m² und/oder UACR ≥30 mg/g) aus den jeweiligen Studien selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“). Für das vorliegende Dossier Ergebnisse für die jeweiligen CKD-Subpopulation supportiv dargestellt.

Der Zusatznutzen für die Indikationserweiterung CKD leitet sich aus der EMPA-KIDNEY Studie ab.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPA-KIDNEY Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind also geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.

Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht Patienten, die in bisherigen CKD-Studien nicht eingeschlossen oder im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungspopulation unterrepräsentiert waren [1–13]. Bedingt durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie bildet die EMPA-KIDNEY Studie ein versorgungsnahes CKD-Patientenkollektiv ab und erweitert die bisher bestehende Evidenz.

Patienten mit metabolisch-kardiovaskulären Ursachen der CKD sind somit in der EMPA-KIDNEY Studie nicht überrepräsentiert, sondern entsprechen der in der DEGAM-Leitlinie berichteten Größenordnung [20, 87]. Die beobachteten Effekte werden entsprechend nicht überproportional durch Erkrankungen mit höherem Risikoprofil beeinflusst. Dadurch wird eine sehr gute Aussagekraft der Ergebnisse für das Anwendungsgebiet der CKD erreicht.

Somit handelt es sich bei der EMPA-KIDNEY um eine Studie, die dezidiert die Wirksamkeit von Empagliflozin bei einem breiten versorgungsrelevanten Patientenkollektiv mit CKD untersucht. Dieses hat entsprechend ein deutlich geringeres kardiovaskuläres Risiko (insb. bedingt durch die Komorbiditäten T2DM und kardiovaskuläre Erkrankungen) im Vergleich zu Patienten anderer, großer CKD-Outcome-Studien [1–3, 5, 6, 12, 13, 153]. Dies gilt es bei der Interpretation der Endpunkt-Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY zu berücksichtigen

Die Ergebnissicherheit der Studie EMPA-KIDNEY ist mit insgesamt 6.609 eingeschlossenen Patienten, die aus 8 Ländern in 241 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,0 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit über 6.600 eingeschlossenen Patienten ist die EMPA-KIDNEY Studie die bislang größte SGLT2-Inhibitor-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT konsistent über verschiedene Endpunktdimensionen hinweg. Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet.

Aus der hohen Aussagekraft und Ergebnissicherheit resultiert für Empagliflozin gesamthaft ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT.

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Studie EMPA-KIDNEY wurde zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse nach 624 Ereignissen des primären Endpunktes (entspricht 58% von den geplanten 1.070 Ereignissen) aufgrund der deutlich überlegenen Wirksamkeit gemäß den präspezifizierten Abbruchkriterien vorzeitig beendet.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY zu den einzelnen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit CKD gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Dies wird im Folgenden anhand der EMPA-KIDNEY Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erläutert.

Mortalität**Ergebnisse**

Tabelle 4-150: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität

EMPA-KIDNEY		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt		
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert		
Mortalität		
Gesamtmortalität	HR ^a : 0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2137	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Kardiovaskulärer Tod	HR ^a : 0,84 [0,60; 1,19]; p=0,3366	
Renaler Tod	HR ^a : 0,90 [0,22; 3,66]; p=0,8837	
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall		

Zusatznutzenableitung

In der Studie EMPA-KIDNEY wurden 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* und die renale Morbidität als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem renalem Tod* untersucht.

In der Studie EMPA-KIDNEY sind kaum renale Todesfälle aufgetreten (jeweils 4 Ereignisse in jedem Behandlungsarm). Für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ ist in der EMPA-KIDNEY Studie eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin als im Vergleichsarm (4,5% vs. 5,1% bzw. 1,8% vs. 2,1%) zu beobachten (siehe Tabelle 4-23). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Diese Endpunkte waren hinsichtlich ihrer Fallzahl nicht für den Nachweis eines Behandlungseffekts ausgelegt.

Als prädiktiv für eine erhöhte Mortalität bei CKD gelten Nierenversagen sowie Hospitalisierungen [16–18]³⁸. Die statistisch signifikanten Effekte, die für diese Endpunkte in der Studie EMPA-KIDNEY beobachtet wurden, stehen im Einklang mit dem numerischen Trend für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ und deuten somit auf einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität hin. Da in der Studie EMPA-KIDNEY selbst für den Endpunkt keine statistische Signifikanz erreicht wird, kann das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch *nicht quantifiziert* werden.

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung steigt durch CKD allein insgesamt nur relativ wenig an, wie eine große deutsche populationsbasierte Gesundheitsstudie zeigt [19]. Es wird bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten vor allem durch gleichzeitig vorliegende metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmt [19, 20].

Dieser Zusammenhang lässt sich auch anhand einer supportiv durchgeführten Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) nachvollziehen: Bei der gemeinsamen Betrachtung der Patienten aus diesen beiden Studien zeigt sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Studie EMPA-KIDNEY allein³⁹. Entsprechend wird durch die Hinzunahme von CKD-Patienten aus EMPA-REG OUTCOME zur EMPA-KIDNEY Population eine Erhöhung der Mortalitätsinzidenz erreicht⁴⁰. In einer supportiv durchgeführten Meta-Analyse der EMPA-KIDNEY und der EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) ist für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ein signifikanter Vorteil von Empagliflozin zu beobachten (siehe Abbildung 82). Ein vergleichbar hoher Anteil an Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung wurde in einer anderen kürzlich bewerteten SGLT2-Inhibitor Studie im selben Anwendungsgebiet beobachtet, die ebenfalls einen signifikanten Mortalitätsvorteil gezeigt hat [6].³⁹

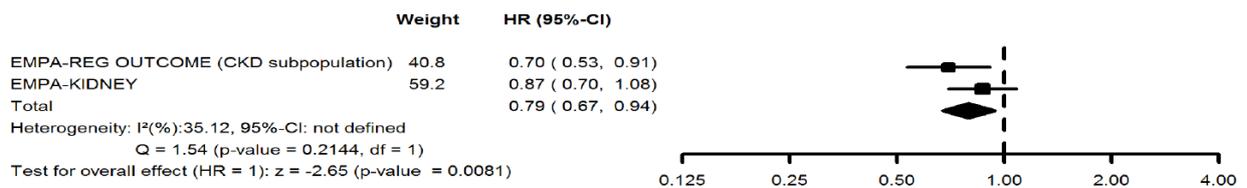
³⁸ dieser Effekt zeigt sich auch in der EMPA-KIDNEY Studie selbst: Patienten mit Hospitalisierung hatten ein signifikant fast 10-fach höheres Sterberisiko als Patienten ohne Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 9,53 [7,18; 12,64]; p-Wert <0.0001)

³⁹ Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bzw. kardiovaskulärer Erkrankung:

- EMPA-KIDNEY: 44,4% bzw. 26,7%
- EMPA-KIDNEY + EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) pooled: 59,0% bzw. 45,8%.
- DAPA-CKD: 67,5% bzw. 37,4%

⁴⁰ Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre für Gesamtmortalität in den jeweiligen Placebo-Armen:

EMPA-KIDNEY: 2,58, DAPA-CKD: 3,1, EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation): 3,86



Time to all-cause mortality - fixed effects model

Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien EMPA-KIDNEY und EMPA REG OUTCOME (CKD-Subpopulation) für den Endpunkt Gesamtmortalität (Modell mit fixen Effekten)

Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität

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 therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehung der Nieren mit anderen Organsystemen sowie der Vergesellschaftung der CKD mit verschiedenen Komorbiditäten kommt es bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung neben der renalen Morbidität auch zu einer allgemein erhöhten Morbidität [172].

Für die Kategorie Morbidität werden entsprechend Endpunkte zur renalen Morbidität, zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu Gesamthospitalisierungen dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 4-151: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
Renale Morbidität	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Primärer Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod	
HR ^a : 0,72 [0,64; 0,82]; p<0,0001	

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)	
HR ^a : 0,64 [0,54; 0,76]; p<0,0001	
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	
HR ^a : 0,73 [0,63; 0,85]; p<0,0001	
Akute Nierenschädigung	
HR ^a : 0,78 [0,60; 1,00]; p=0,0545	
Weitere (kombinierte) renale Endpunkte	
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR	
HR ^a : 0,71 [0,62; 0,81]; p<0,0001	
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR	
HR ^a : 0,67 [0,56; 0,81]; p<0,0001	
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod	
HR ^a : 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0004	
Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation	
HR ^a : 0,69 [0,56; 0,84]; p=0,0003	
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter renaler Endpunkte	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%	
HR ^a : 0,70 [0,61; 0,81]; p<0,0001	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%	
HR ^a : 0,63 [0,52; 0,75]; p<0,0001	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥57%	
HR ^a : 0,68 [0,55; 0,85]; p=0,0005	
anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	
HR ^a : 0,73 [0,62; 0,85]; p<0,0001	
anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m ²	
HR ^a : 0,69 [0,54; 0,87]; p=0,0021	
dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation	
HR ^a : 0,67 [0,52; 0,85]; p=0,0012	

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
dauerhafte Dialyse	
HR ^a : 0,66 [0,51; 0,84]; p=0,0010	
Nierentransplantation	
HR ^a : 1,08 [0,43; 2,73]; p=0,8731	
eGFR-Slope^b (Unterschied pro Jahr, ergänzend dargestellt)	
1,37 [1,16; 1,59]; p<0,0001	
Kardiovaskuläre Morbidität	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,80 [0,60; 1,06]; p=0,1263	
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,77 [0,58; 1,02]; p=0,0669	
MACE	
HR ^a : 0,93 [0,76; 1,12]; p=0,4349	
Myokardinfarkt	
HR ^a : 1,10 [0,73; 1,66]; p=0,6348	
Schlaganfall	
HR ^a : 0,98 [0,66; 1,46]; p=0,9307	
Gesamthospitalisierungen	
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,91 [0,83; 0,99]; p=0,0328	
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,86 [0,78; 0,95]; p=0,0025	
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.	
a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.	
(CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)	

Zusatznutzenableitung

Renale Morbidität

Die chronische Nierenerkrankung ist eine unheilbare Erkrankung, bei der eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt und die je nach Grunderkrankung und Komorbiditäten

unterschiedlich schnell fortschreitet [21]. Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Niere mit anderen Organsystemen führt die chronische Nierenerkrankung im Verlauf zu zunehmender *renal*er und *allgemeiner Morbidität* und einer erhöhten Hospitalisierungsrate [22, 23].

Die Progression der Nierenerkrankung besteht in der Abnahme der Nierenfunktion, gemessen anhand der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und üblicherweise definiert als die durchschnittliche Abnahme der eGFR pro Jahr in ml/min/1,73 m² (eGFR-Slope). Die Veränderung der GFR ist somit nicht nur ein klinischer Parameter der CKD, sondern beschreibt den tatsächlichen Zustand und Funktionsgrad der Nieren. Die Veränderung der GFR repräsentiert somit die Erkrankung selbst [24].

Den pathologisch beschleunigten GFR-Verlust und damit die Progression der Nierenerkrankung so früh wie möglich zu verlangsamen und das Erreichen des Nierenversagens zu vermeiden oder hinauszuzögern sind die zentralen Therapie einer Nierenerkrankung [20].

Über die Stabilisierung der Nierenfunktion vermitteln sich die unterschiedlichen Effekte einer renal wirksamen Therapie, wie

- Verlangsamung der Krankheitsprogression [24, 25]
- Vermeidung von Nierenversagen [24, 25]
- Verringerung von Symptomen, Komplikationen und Hospitalisierungen [22, 23, 26]
- Ermöglichung eines sicheren, wirksamen Einsatzes von Arzneimitteln [20, 27]
- Erhalt der renalen Reserve für Akutsituationen oder für Erkrankungen, deren Verlauf durch eine stark eingeschränkte Nierenfunktion deutlich verkompliziert werden [28–31]

Dies bedeutet für die Definition patientenrelevanter Endpunkte der renalen Morbidität, dass die GFR ein zentraler Bestandteil der Endpunkte ist, um die unterschiedlichen Aspekte der renalen Morbidität abzubilden.

Anhand der Endpunktergebnisse zur renalen Morbidität aus der EMPA-KIDNEY Studie zeigt sich die Bandbreite renaler, patientenrelevanter Vorteile von Empagliflozin:

- Nierenversagen

Wenn die Kapazität der Nieren so weit eingeschränkt ist, dass sie den Körper nicht mehr hinreichend entgiften können, spricht man von Nierenversagen [20, 32]. Gemäß der KDIGO wird dieses Stadium der terminalen Niereninsuffizienz als Stadium 5 der CKD klassifiziert, definiert als eGFR <15 ml/min/1,73 m² [32]. Für Patienten wird dann üblicherweise eine sofortige Nierenersatztherapie erforderlich, meistens in Form einer Dialyse [33]. Die Dialyse ist eine lebenserhaltende Therapie, dennoch ist die Sterblichkeit der Patienten deutlich erhöht [16, 34, 35]. Die Dialysebehandlung macht es dem Patienten unmöglich, sein bisheriges Leben fortzuführen. Für den Patienten bedeutet die Dialyse eine Einschränkung der Ernährungsgewohnheiten, eine große terminliche Belastung und eine massive Einschränkung der Mobilität [16]. Hinzu kommt die erhöhte Symptomlast wegen der fehlenden kontinuierlichen Entgiftung des Körpers und Nebenwirkungen der

Dialysebehandlung [36, 37]. Die Hospitalisierungsrate ist deutlich erhöht, sowohl durch die allgemeine Zunahme der Morbidität wie auch aufgrund der häufigen Infektionen und Shunt-Komplikationen [38–40]. Dies führt insgesamt zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten [14, 15, 41, 42]. Das chronische Nierenversagen ist für den Patienten von besonderer Schwere, weil es sich um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Der hohe Leidensdruck von Dialysepatienten wird durch die erhöhte Suizidrate oder die Ablehnung der Weiterführung der lebenserhaltenden Dialyse deutlich [43].

Zusammenfassend zeigt dies eindringlich, dass es sich bei Nierenversagen um *äußerst schwerwiegende* Morbidität handelt.

Wie die EMPA-KIDNEY Studienergebnisse (siehe Tabelle 4-50) belegen, reduziert Empagliflozin das Risiko für ein Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²) signifikant um 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,63; 0,85]). Die deutliche Verringerung des Risikos, ein Nierenversagen zu erleiden, ist nicht nur aufgrund der *besonderen Schwere* des Ereignisses, sondern auch aufgrund der *hohen Inzidenz* von *höchster therapeutischer Relevanz* [20].

Auch in den weiteren kombinierten renalen Endpunkten *Zeit bis zum ersten Auftreten von Dialyse, Nierentransplantation oder eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder von renalem Tod* und *Zeit bis zur Dialyse, Nierentransplantation oder eGFR <10 ml/min/1,73 m²* wird eine signifikante Risikoreduktion von jeweils 31% (HR [95% KI]: 0,69 [0,56; 0,85] bzw. HR [95% KI]: 0,69 [0,56; 0,84]) erreicht (siehe Tabelle 4-50).

- Progression der Nierenerkrankung

Die Verlangsamung der Progression des pathologisch beschleunigten GFR-Verlustes und somit der chronischen Nierenerkrankung ist eines der zentralen Therapieziele bei CKD und daher patientenrelevant [20, 44]. Für Patienten bedeutet eine Verzögerung der Progression der Nierenerkrankung weniger Morbidität und Hospitalisierungen, mehr Zeit ohne Dialyse, und damit insgesamt mehr Zeit mit besserer Lebensqualität [22, 26, 27, 45–48].

Eine rapide fortschreitende Krankheitsprogression über einen relativ kurzen Zeitraum ist Ausdruck einer bedrohlichen Dynamik, die sich in der Regel fortsetzt, wenn nicht sogar immer schneller fortschreitet [49–52]. Beispielsweise führt eine eGFR-Reduktion von $\geq 50\%$ dazu, dass ein Patient mit einer noch relativ hohen Ausgangs-eGFR von knapp 60 ml/min/1,73m² bereits in das CKD-Stadium G4 eintritt [32].

Eine solch drastische Verschlechterung der Erkrankung bedeutet eine gravierende Progressionsdynamik und damit patientenrelevante schwerwiegende Morbidität.

In der EMPA-KIDNEY Studie wurde die Progression der Nierenerkrankung als deutlicher Nierenfunktionsverlust erhoben (eGFR-Reduktion um $\geq 40/50/57\%$), ergänzt

um terminale Progressionsereignisse⁴¹. Zur Beschreibung der Endpunktergebnisse wird die in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA im Beschluss dargestellte Definition des Endpunkts mit einer „anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ “⁴² herangezogen [53–55]).

Das Risiko für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“⁶ wird innerhalb der medianen Beobachtungsdauer von 2,0 Jahren um 36% reduziert (HR [95% -KI]: 0,64 [0,54; 0,76]). Auch unter Verwendung einer prozentualen Abnahme der eGFR um 40 bzw. 57% wird für den Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ eine signifikante Risikoreduktion um 29% bzw. 33% deutlich. Die Komponenten des kombinierten Endpunkts sind alle gleichgerichtet und tragen zum Gesamtergebnis bei.

Darüber hinaus zeigt sich in dem kombinierten Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod“, der als primärer Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie präspezifiziert war, eine statistisch signifikante Risikoreduktion.

Das ergänzend dargestellte Ergebnis zum „eGFR-Slope“ unterstützt die nephroprotektiven Effekte von Empagliflozin. Es wird deutlich, dass ein klinisch relevanter Nierenfunktionsverlust durch Empagliflozin aufgehalten werden kann.

Insgesamt verlangsamt Empagliflozin also das Fortschreiten der Nierenerkrankung, sodass ein wesentliches Therapieziel der CKD-Behandlung erreicht wird [20].

- Akute Nierenschädigung

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 bleibenden Nierenschaden, schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher [56]. Das Risiko für akutes Nierenversagen wird durch hämodynamische Destabilisierung erhöht und ist daher bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz besonders hoch [57]. Der G-BA hat diesen Endpunkt bereits im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [58].

Wenngleich die Patienten der EMPA-KIDNEY Studie ein eher geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, zeigt sich unter der Behandlung mit Empagliflozin für den Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ ein deutlicher numerischer Vorteil der knapp keine statistische Signifikanz erreicht.

⁴¹ anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ bzw. $\geq 50\%$ bzw. $\geq 57\%$ oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert)

⁴² Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod (adjudiziert) oder anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

Zusammenfassend zeigt sich in der EMPA-KIDNEY Studie die überlegene renale Wirksamkeit von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie über die unterschiedlichen Dimensionen der untersuchten renalen Endpunkte hinweg. Die Ergebnisse belegen konsistent und robust, dass Empagliflozin das Risiko für eine gravierende Progression der Nierenerkrankung reduziert sowie das Risiko für Nierenversagen signifikant und eindrücklich verringert. Somit führt Empagliflozin zu einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und begründet einen Zusatznutzen von **beträchtlichem** Ausmaß. Das chronische Nierenversagen ist besonders schwerwiegende Morbidität, da es nicht nur mit einem sehr hohen Leidensdruck verbunden ist, sondern es sich darüber hinaus auch um einen *unumkehrbaren* Zustand handelt. Dies unterstreicht das **beträchtliche** Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin.

Gesamthospitalisierungen

Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Nieren mit anderen Organsystemen, beeinträchtigt der fortschreitende Nierenfunktionsverlust den gesamten Organismus und führt - zusammen mit den bei CKD häufigen Komorbiditäten verschiedenster Art – zu einer allgemein erhöhten Morbidität von Patienten mit CKD [16, 59]. Entsprechend steigt auch das Risiko, dass eine Krankenhausbehandlung erforderlich wird [22, 23, 52]. Die Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen, sind vielfältig und reichen von Infektionen über renale und kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zu gastrointestinalen Ursachen [22, 60]. Nierenerkrankungen führen zudem häufig zu verlängerten Klinikaufenthalten [61, 62]. Bereits ab moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) wurde im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate beobachtet [22].

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG *schwerwiegende* Ereignisse ab. Bedingt durch den Krankenhausaufenthalt wird zudem die soziale Teilhabe sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eingeschränkt [14].

Hospitalisierungen bringen für CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen mit sich und stellen häufig ein erhöhtes Risiko für eine weitere und danach anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion dar [28, 63–66]. Deshalb kommt es häufig auch zu wiederholten Hospitalisierungen [65, 66]. Neben der Auswertung „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache“ ist daher auch die Auswertung, die auch die wiederholten Hospitalisierungen berücksichtigt, für die Nutzenbewertung relevant.

Bei dem Endpunkt „Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)“ handelt es sich um den Key secondary Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie. Hier wird eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 14% deutlich (HR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,95]). Auch anhand der Auswertung *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 0,99]). Das heißt, dass Patienten unter Empagliflozin deutlich seltener im Krankenhaus behandelt werden müssen.

Die Vorteile von Empagliflozin hinsichtlich der Verringerung von Gesamthospitalisierungen, stellen für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegende Folgekomplikationen dar und belegen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin

Kardiovaskuläre Morbidität

Für die Bewertung der kardiovaskulären Morbidität spielt eine große Rolle, ob zusätzliche metabolische und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen. Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger CKD wird insbesondere durch die der Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankung sowie das Vorliegen zusätzlicher Erkrankungen aus dem metabolisch-kardiovaskulären Formenkreis bestimmt. Bei CKD-Patienten ohne kardiovaskuläre oder metabolisch-diabetische Grund- oder Begleiterkrankung ist das kardiovaskuläre Risiko vergleichsweise gering [19, 20, 48].

Entsprechend zeigt sich in der Studie EMPA-KIDNEY in den Analysen der Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ein numerischer Vorteil für Empagliflozin, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (*Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF*: HR [95%-KI]: 0,80 [0,60; 1,06]; *Auftreten von adjudizierter HHF (inklusive wiederholter Ereignisse)*: HR [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,02]).

Für die weiteren zur kardiovaskulären Morbidität untersuchten Endpunkte „MACE“, „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ ist jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu beobachten.

Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie **Morbidität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Dies äußert sich in der Vermeidung einer Progression der Nierenerkrankung, Vermeidung von Nierenversagen sowie Reduktion von Hospitalisierungen jeglicher Ursache.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Ergebnisse

Tabelle 4-152: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

EMPA-KIDNEY Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
<p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie EMPA-KIDNEY nicht unmittelbar untersucht.</p> <p>Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität [14]. Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutliche eingeschränkt [15].</p> <p>Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-KIDNEY Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein nicht-quantifizierbarer Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.</p>	<p>Nicht-quantifizierbar</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	
Veränderung um mindestens 15 Punkte	
<p><u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^a</u> RR^b: 0,99 [0,90; 1,10]; p=0,9142</p> <p><u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^a</u> RR^b: 1,00 [0,90; 1,12]; p=0,9579</p>	
<p>a: Die Analyse wurde basierend auf dem letzten verfügbaren Wert bis einschließlich der finalen Follow-Up-Periode durchgeführt („last value during follow-up“) (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>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.</p> <p>EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)</p>	

Zusatznutzenableitung

Ein großer Teil der Nierenfunktionsstörungen bleibt anfangs unerkannt, da CKD-Patienten lange Zeit keine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands bemerken [26, 67] und Symptome wie Lethargie, Juckreiz, Muskelschmerzen, oder -krämpfe, Atemnot oder Appetitlosigkeit und Übelkeit erst im späteren Verlauf auftreten [67]. Durch die zunehmende allgemeine Morbidität und häufige Hospitalisierungen wird die Lebensqualität der Patienten mit fortschreitender Krankheitsprogression zunehmend beeinträchtigt [14, 68]. Erreichen die Patienten das Stadium des Nierenversagens und benötigen eine dauerhafte Dialysebehandlung, ist dies ein massiver Einschnitt in das Leben der Patienten. Die hohe Belastung durch

Symptome und Nebenwirkungen führt zu einem erheblichen Leidensdruck. Entsprechend ist die Lebensqualität von Dialysepatienten stark eingeschränkt [15, 16, 42].

Daher unterstützen die signifikanten Vorteile in den Endpunkten „Nierenversagen“ und „Gesamthospitalisierungen“ einen Lebensqualitätsvorteil durch Empagliflozin. Da die Lebensqualität jedoch nicht unmittelbar erhoben wurde, kann der **Zusatznutzen** in der Kategorie Lebensqualität **nicht quantifiziert** werden.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der EMPA-KIDNEY Studie durch die visuelle Analogskala des EQ-5D abgefragt. Unter Empagliflozin haben weniger Patienten (19% vs. 19,8%) eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands um mehr als 15% angegeben als unter Placebo. Ebenso berichteten mehr Patienten eine Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitszustands um 15% als unter Placebo (15,9% vs. 14,7%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Für die Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** und Gesundheitszustand leitet sich indirekt über die Vorteile in den Endpunkten Nierenversagen und Hospitalisierungen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Da die Lebensqualität jedoch nicht unmittelbar erhoben wurde, kann der **Zusatznutzen** in der Kategorie Lebensqualität **nicht quantifiziert** werden.

Nebenwirkungen

Ergebnisse

Tabelle 4-153: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE

EMPA-KIDNEY Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Nebenwirkungen	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
UE jeglichen Schweregrades^a	
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^b : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1010	
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u>	

EMPA-KIDNEY Endpunkt Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
RR ^b : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1153	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^b : 0,94 [0,88; <1,00]; p=0,0393 <u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^b : 0,92 [0,86; 0,99]; p=0,0233	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^b : 0,95 [0,80; 1,13]; p=0,5726	
UE nach SOC und PT^c	
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	
<u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)</u> RR ^b : 0,84 [0,71; 0,98]; p=0,0280 <u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)</u> RR ^b : 0,84 [0,72; 0,98]; p=0,0306	Vorteil (UE, SUE)
SOC Gefäßerkrankungen	
<u>SOC Gefäßerkrankungen (UE)</u> RR ^b : 0,60 [0,43; 0,83]; p=0,0015 <u>SOC Gefäßerkrankungen (SUE)</u> RR ^b : 0,69 [0,48; <1,00]; p=0,0484	
<p>a: In der Studie EMPA-KIDNEY wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.</p> <p>b: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.</p> <p>c: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>	

Zusatznutzenableitung

Da das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht-schwerwiegende UE ausschließlich für UE, die zum Therapieabbruch führten und für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten, Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten und Auswertungen nach

SOC und PT vorgelegt. Es wurden jeweils UE jeglichen Schweregrades (soweit erhoben) sowie SUE betrachtet.

In der EMPA-KIDNEY Studie zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, sowohl für die *Gesamtrate SUE*, wie auch für die *Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse*.

Darüber hinaus zeigt sich auch bei den UE nach SOC ein signifikanter Vorteil für die SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe eine signifikante Reduktion unter Empagliflozin, sowohl für UE als auch für SUE. Ein weiterer signifikanter Vorteil ist für die SOC Gefäßerkrankungen UE als auch SUE zu beobachten.

Die Vorteile von Empagliflozin hinsichtlich der Verringerung des Risikos ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, stellen für den Patienten relevante Vermeidung schwerwiegende Nebenwirkungen dar und belegen auch für die Dimension Nebenwirkungen den *beträchtlichen Zusatznutzen* von Empagliflozin.

Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Nebenwirkungen

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 therapie relevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Mit der EMPA-KIDNEY Studie wird eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY Studie sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz.

Die Studienergebnisse belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie allein. Konkret wird durch Empagliflozin eine gravierende *Progression der Nierenerkrankung* aufgehalten und das Risiko für chronisches *Nierenversagen* maßgeblich verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für *Gesamthospitalisierungen* und für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*. Über die direkten Effekte hinaus bedeuten diese Ergebnisse mittelbar eine Senkung des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung der Lebensqualität [14, 15, 42, 43].

Gemäß AM-NutzenV stellen die oben dargestellten, beobachteten deutlichen Vorteile von Empagliflozin für den Patienten eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zVT dar und begründen einen Zusatznutzen von **beträchtlichem** Ausmaß.

Von besonderer Relevanz für die Patienten ist dabei die Verringerung des Risikos, unwiederbringlich in das Stadium des Nierenversagens einzutreten. Die dauerhafte Nierenersatztherapie ist für den Patienten von besonderer Schwere, weil es sich um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Es wird für den Patienten unmöglich, sein bisheriges Leben weiterzuführen. Die eingeschränkte Nierenfunktion und die häufigen Dialysebehandlung gehen mit belastenden Symptomen und Nebenwirkungen einher und verursachen einen erheblichen Leidensdruck. Der hohe Schweregrad sowie die Endgültigkeit des Nierenversagens unterstreichen das jedenfalls **beträchtliche Ausmaß** des Zusatznutzens von Empagliflozin.

Tabelle 4-154: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Empagliflozin im Vergleich zur zVT

Vorteile	Nachteile
<p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung • Nierenversagen • Gesamthospitalisierungen <p>⇒ Beträchtlicher Zusatznutzen</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Gesamtraten unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate SUE • Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse <p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE, SUE) • SOC Gefäßerkrankungen (UE, SUE) <p>⇒ Beträchtlicher Zusatznutzen</p>	-
Gesamtaussage: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<small>PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</small>	

Supportive Studien

EMPA-REG OUTCOME

Die Studie EMPA-REG OUTCOME ist eine internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT an 7.028 Patienten mit T2DM und bestehender atherosklerotischer Begleiterkrankung, die Empagliflozin (10 mg, 25 mg) gegenüber einer Standardtherapie untersuchte. Es konnten Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 30 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden [78]. Als Patienten mit einer CKD entsprechend der KDIGO-Definition (eGFR <60 und/oder UACR ≥30 mg/g) wurden unter Berücksichtigung der für CKD zugelassenen Dosierung 2.359 Studienteilnehmer unter Empagliflozin 10 mg bzw. Placebo identifiziert (etwa ein Drittel der Studien-Gesamtpopulation).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus der EMPA-REG OUTCOME Studie supportiv dargestellt (Ergebnisse zu weiteren Endpunkten siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tabelle 4-155: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG OUTCOME (CKD-Subpopulation)

EMPA-REG Outcome	
Endpunkt	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamt mortalität	
HR ^a : 0,70 [0,53; 0,91]; p=0,0081	
Kardiovaskulärer Tod	
HR ^a : 0,59 [0,43; 0,82]; p=0,0017	
Renaler Tod	
HR ^a >999,99 (0 Ereignisse im Placebo-Arm vs. 3 Ereignisse im Empagliflozin-Arm)	
Morbidität	
Renale Morbidität	
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)	
HR ^a : 0,58 [0,45; 0,75]; p<0,0001	
Progression der Nierenerkrankung (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)	
HR ^a : 0,54 [0,31; 0,92]; p=0,0242	

EMPA-REG Outcome	
Endpunkt	
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert	
Nierenversagen	
(kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	
HR ^a : 0,33 [0,13; 0,86]; p=0,0227	
Akute Nierenschädigung	
HR ^a : 0,62 [0,37; 1,06]; p=0,0785	
Weitere (kombinierte) renale Endpunkte	
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR	
HR ^a : 0,55 [0,37; 0,82]; p=0,0034	
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR	
HR ^a : 0,37 [0,19; 0,72]; p=0,0035	
Kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m oder renaler Tod	
HR ^a : 0,44 [0,19; 1,04]; p=0,0623	
Kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ²	
HR ^a : 0,33 [0,13; 0,86]; p=0,0223	
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter renaler Endpunkte	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%	
HR ^a : 0,55 [0,37; 0,84]; p=0,0051	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%	
HR ^a : 0,56 [0,31; 1,03]; p=0,0615	
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥57%	
HR ^a : 0,33 [0,15; 0,75]; p=0,0081	
kontinuierliche Nierenersatztherapie	
HR ^a : 0,18 [0,04; 0,81]; p=0,0260	
anhaltende eGFR <10/15 ^c ml/min/1,73 m ²	
HR ^a : 0,44 [0,13; 1,48]; p=0,1865	
anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	
HR ^a : 0,45 [0,13; 1,50]; p=0,1933	
eGFR-Slope (Unterschied pro Jahr, ergänzend dargestellt)	
2,227 [1,677; 2,777]; p<0,0001	

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,52 [0,35; 0,77]; p=0,0010
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001
MACE
HR ^a : 0,79 [0,65; 0,96]; P=0,0184
Myokardinfarkt
HR ^a : 0,81 [0,58; 1,13]; p=0,2160
Schlaganfall
HR ^a : 1,12 [0,76; 1,67]; p=0,5616
Gesamthospitalisierungen
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,0036
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,75 [0,66; 0,87]; p<0,0001
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Die krankheitsspezifische Lebensqualität und der Gesundheitszustand wurden in der Studie EMPA-REG OUTCOME nicht unmittelbar untersucht. Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität [14]. Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutlich eingeschränkt [15]. Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-REG OUTCOME Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschte Ereignisse
Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^a : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,3018
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,97 [0,95; <1,00]; p=0,0315
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^a : 0,88 [0,81; 0,95]; p=0,0019

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,91 [0,82; >1,00]; p=0.0531
UE, die zum Therapieabbruch führten
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^a : 0,91 [0,78; 1,06]; p=0,2084
UE-Konzepte
Akutes Nierenversagen (SMQ) (UE)
RR ^a : 0,76 [0,59; 0,97]; p=0,0299
Genitalinfektionen (BICMQ) (UE)
RR ^a : 2,63 [1,62; 4,27]; p<0,0001
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition) (UE)
RR ^a : 0,47 [0,31; 0,71]; p=0,0002
Hypoglykämien (BICMQ) (SUE)
RR ^a : 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350
UE nach SOC und PT^c
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR ^a : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0011 <i>PT Hyperglykämie (UE)</i> : RR ^a : 0,56 [0,47; 0,68]; p<0,0001 <i>PT Diabetes mellitus (ungenügend eingestellt) (UE)</i> : RR ^a : 0,61 [0,41; 0,91]; p=0,0136 <i>PT Hyperkaliämie (UE)</i> : RR ^a : 0,47 [0,30; 0,74]; p=0,0009 <i>PT Diabetes mellitus (UE)</i> : RR ^a : 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024 <i>PT Hypomagnesiämie (UE)</i> : RR ^a : 0,44 [0,24; 0,83]; p=0,0085 <i>PT Hypertriglyzeridämie (UE)</i> : RR ^a : 0,34 [0,16; 0,72]; p=0,0029 <i>PT Hypokaliämie (UE)</i> : RR ^a : 0,46 [0,22; 0,97]; p=0,0362 <u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,59 [0,39; 0,89]; p=0,0109 <i>PT Hyperglykämie (SUE)</i> : RR ^a : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132
SOC Herzerkrankungen
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,75 [0,66; 0,86]; p<0,0001 <i>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</i> : RR ^a : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148 <i>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</i> : RR ^a : 0,57 [0,33; 0,99]; p=0,0423 <i>PT Linksschenkelblock (UE)</i> : RR ^a : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132 <i>PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)</i> : RR ^a : 0,17 [0,04; 0,75]; p=0,0080 <u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,77 [0,65; 0,90]; p=0,0013 <i>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</i> : RR ^a : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148 <i>PT Koronare Herzerkrankung (SUE)</i> : RR ^a : 0,49 [0,27; 0,90]; p=0,0196

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95% -KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
<p><u>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (UE)</u>: RR^a: 0,85 [0,75; 0,97]; p=0,0158</p> <p><u>PT Nierenversagen (UE)</u>: RR^a: 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024</p> <p><u>PT Dysurie (UE)</u>: RR^a: 4,06 [1,53; 10,78]; p=0,0023</p> <p><u>PT Polyurie (UE)</u>: RR^a: 3,04 [1,21; 7,64]; p=0,0125</p>
SOC Untersuchungen
<p><u>SOC Untersuchungen (UE)</u>: RR^a: 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0172</p> <p><u>PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)</u>: RR^a: 0,45 [0,26; 0,77]; p=0,0029</p> <p><u>PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)</u>: RR^a: 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072</p>
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
<p><u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)</u>: RR^a: 0,79 [0,69; 0,91]; p=0,0011</p> <p><u>PT Periphere Ödeme (UE)</u>: RR^a: 0,54 [0,40; 0,74]; p<0,0001</p> <p><u>PT Ödeme (UE)</u>: RR^a: 0,32 [0,14; 0,75]; p=0,0057</p> <p><u>PT Periphere Schwellung (UE)</u>: RR^a: 0,46 [0,21; <1,00]; p=0,0438</p>
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
<p><u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)</u>: RR^a: 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0004</p> <p><u>PT Dyspnoe (UE)</u>: RR^a: 0,52 [0,35; 0,78]; p=0,0012</p> <p><u>PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)</u>: RR^a: 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072</p>
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
<p><u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</u>: RR^a: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0372</p> <p><u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)</u>: RR^a: 0,53 [0,28; <1,00]; p=0,0453</p>
SOC Gefäßerkrankungen
<p><u>PT Hypertonie (UE)</u>: RR^a: 0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0232</p>
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
<p><u>PT Anämie (UE)</u>: RR^a: 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0030</p>
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
<p><u>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)</u>: RR^a: 0,69 [0,50; 0,95]; p=0,0240</p> <p><u>PT Vertigo (UE)</u>: RR^a: 0,54 [0,33; 0,91]; p=0,0179</p>
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
<p><u>PT Obstipation (UE)</u>: RR^a: 0,65 [0,46; 0,92]; p=0,0146</p> <p><u>PT Dyspepsie (UE)</u>: RR^a: 0,51 [0,29; 0,89]; p=0,0153</p>

EMPA-REG Outcome
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
SOC Leber- und Gallenerkrankungen
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE): RR ^a : 0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0105
SOC Erkrankungen des Nervensystems
<i>PT Stenose der Arteria carotis (UE)</i> : RR ^a : 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
<i>PT Balanoposthitis (UE)</i> : RR ^a : 7,10 [1,62; 31,18]; p=0,0024
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.
a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.
b: eGFR <10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn.
c: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; 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: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

In der Dimension **Mortalität** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin in den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskulärer Tod“ in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie mit einer relativen Risikoreduktion von 30% bzw. von 41%.

In der Dimension **Morbidität** spiegeln sich die Vorteile von Empagliflozin konsistent über die verschiedenen renalen Endpunkte in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie wider. Empagliflozin reduziert die renale Morbidität deutlich. Konkret belegen dies die signifikant positiven Ergebnisse zu den Endpunkten „Progression der Nierenerkrankung“ (relative Risikoreduktion um 46%), des „Nierenversagens“ (relative Risikoreduktion um 67%), sowie der „akuten Nierenschädigung“ (relative Risikoreduktion um 38%). Neben der renalen Morbidität wird – vor dem Hintergrund des höheren kardiovaskulären Risikos – auch die kardiovaskuläre Morbidität durch Empagliflozin verbessert. So zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse im kombinierten Endpunkt „MACE“⁴³ (Risikoreduktion um 21%). Die positiven Effekte von Empagliflozin auf die

⁴³ Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, bestehend aus den folgenden Komponenten: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert), Myokardinfarkt (adjudiziert), Schlaganfall (adjudiziert) oder Kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)

Morbidität zeigen sich außerdem im Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“, die signifikant reduziert werden konnten.

In der EMPA-REG OUTCOME Studie wurden Daten zur **Lebensqualität** nicht unmittelbar erhoben. Da die Lebensqualität durch Hospitalisierungen und Nierenversagen stark eingeschränkt wird [14, 15], deuten die beobachteten signifikanten Vorteile zu diesen Endpunkten darauf hin, dass Empagliflozin einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat.

In der Dimension **Nebenwirkungen** zeigen die Auswertungen in der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie eine umfassende Verringerung des Risikos unerwünschter Ereignisse. Dies zeigt sich sowohl als Vorteil für die *Gesamtrate SUE* und die *Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades unter ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse*, als auch anhand signifikanter Risikoreduktionen über eine breite Palette an SOC und PT hinweg, denen kaum Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt belegen die Ergebnisse ein überaus positives Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie konsistent mit den Ergebnissen für die Studien-Gesamtpopulation bezüglich der Vorteile für die Mortalität, die renale und kardiovaskuläre Morbidität sowie hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Vorteile waren maßgeblich für den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation [79]. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse der nach KDIGO definierten CKD-Subpopulation die Übertragbarkeit des Zusatznutzens aus der Erstbewertung auf Patienten mit CKD.

EMPEROR-Studien

Bei den beiden Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved handelt es sich um parallel geplante Studien mit nahezu identischem Studiendesign („Schwesterstudien“). Beide Studien sind internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT, die Empagliflozin (10 mg) gegenüber einer optimierten Standardtherapie untersuchen. Dabei untersuchte die Studie EMPEROR-Reduced 3.730 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HfrEF, LVEF ≤ 40) und EMPEROR-Preserved 5.988 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF, LVEF > 40). Es konnten jeweils Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 20 ml/min/1,73 m² unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden [80, 81].

Die Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden in früheren Nutzenbewertungsverfahren auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation bereits bewertet [54, 58]. In der Bewertung wurde das Merkmal „eGFR-Wert zu Studienbeginn ≥ 60 vs. < 60 ml/min/1,73 m²“ untersucht und für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kein abweichender Zusatznutzen gegenüber der Gesamtpopulation festgestellt.

Für das vorliegende Dossier wurden basierend auf der KDIGO-Definition (eGFR <60 und/oder UACR ≥ 30 mg/g) 2.554 (EMPEROR-Reduced) und 4.056 (EMPEROR-Preserved) Studienteilnehmer als „CKD-Subpopulation“ identifiziert (etwa jeweils zwei Drittel der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation).

Für das vorliegende Dossier wurden die Auswertungen zu den jeweiligen CKD-Subpopulationen der beiden EMPEROR-Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen ausreichend vergleichbar sind [82] und eine gepoolte Betrachtung der Studien grundsätzlich präspezifiziert war⁴⁴. Im Folgenden wird daher auf die Ergebnisse der gepoolten Analyse eingegangen.

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist für CKD-Patienten äußerst relevant, da die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens ist [48, 83]. Das bedeutet, dass das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dominant im Vordergrund steht. Häufig versterben die Patienten, an kardiovaskulären Komplikationen bevor sie das Nierenversagen als Endstadium der CKD erreichen [48, 84]. Diese Aspekte gilt bei der Beurteilung der Effekte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD zu berücksichtigen.

Im Folgenden werden Endpunktergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität & allgemeiner Gesundheitszustand sowie Nebenwirkungen beschrieben (Ergebnisse zu weiteren Endpunkten siehe Abschnitt 4.3.1.4.2).

Tabelle 4-156: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD-Subpopulation)

EMPEROR (Pooled)	
Endpunkt	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamtmortalität	HR ^a : 0,94 [0,84; 1,06]; p=0,3271
Kardiovaskulärer Tod	HR ^a : 0,88 [0,75; 1,02]; p=0,0903
Renaler Tod	HR ^a : 0,40 [0,14; 1,15]; p=0,0896

⁴⁴ Für die beiden Studien (Gesamtpopulationen) wurde prospektiv eine gepoolte Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten geplant. Der dazugehörige statistische Analyseplan war integraler Bestandteil des statistischen Plans der Studienprotokolle der beiden einzelnen Studien und wurde finalisiert, bevor der erste Patient in die jeweilige Studie eingeschlossen wurde.

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Morbidität
Renale Morbidität
Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)
HR ^a : 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0144
Progression der Nierenerkrankung (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR ^b <10/15 ml/min/1,73 m ² , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)
HR ^a : 0,67 [0,48; 0,93]; p=0,0183
Nierenversagen (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)
HR ^a : 0,65 [0,40; 1,07]; p=0,0900
Akute Nierenschädigung
HR ^a : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0072
Weitere (kombinierte) Endpunkte zur renalen Morbidität
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥40% für die anhaltende Reduktion der eGFR
HR ^a : 0,83 [0,65; 1,06]; p=0,1335
Progression der Nierenerkrankung mit einer prozentualen Abnahme um ≥57% für die anhaltende Reduktion der eGFR
HR ^a : 0,78 [0,52; 1,16]; p=0,2137
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m oder renaler Tod
HR ^a : 0,66 [0,41; 1,08]; p=0,1011
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ²
HR ^a : 0,78 [0,45; 1,35]; p=0,3737
Ergebnisse zu Komponenten kombinierter Endpunkte
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%
HR ^a : 0,86 [0,66; 1,12]; p=0,2638
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50%
HR ^a : 0,70 [0,47; 1,03]; p=0,0716
anhaltende Reduktion der eGFR um ≥57%
HR ^a : 0,89 [0,53; 1,49]; p=0,6595
anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m ²
HR ^a : 0,61 [0,32; 1,16]; p=0,1324

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation ^g
HR ^a : 0,67 [0,34; 1,32]; p=0,2437
anhaltende eGFR <10/15 ^b ml/min/1,73 m ²
HR ^a : 0,87 [0,39; 1,95]; p=0,7333
eGFR-Slope (Unterschied pro Jahr, ergänzend dargestellt)
1,390 [1,063; 1,718]; p<0,0001
Kardiovaskuläre Morbidität
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u>
HR ^a : 0,70 [0,62; 0,79]; p<0,0001
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u>
HR ^a : 0,70 [0,61; 0,82]; p<0,0001
MACE
(Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
HR ^a : 0,79 [0,72; 0,88]; p<0,0001
Myokardinfarkt
HR ^a : 1,31 [0,87; 1,99]; p=0,2007
Schlaganfall
HR ^a : 1,11 [0,83; 1,49]; p=0,4636
Gesamthospitalisierungen
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u>
HR ^a : 0,91 [0,85; 0,97]; p=0,0070
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u>
HR ^a : 0,91 [0,83; 0,98]; p=0,0193
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Lebensqualität (KCCQ-OSS)
<u>Verschlechterung um mindestens 5 Punkte^c</u>
RR ^a : 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0005
<u>Verbesserung um mindestens 5 Punkte^c</u>
RR ^c : 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0008
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^c</u>
RR ^a : 0,87 [0,76; 0,98]; p=0,0226
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^c</u>
RR ^c : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2595

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-VAS)
Veränderung um mindestens 15 Punkte
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^c</u> RR ^a : 0,93 [0,84; 1,04]; p=0,2183
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte^c</u> RR ^c : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2276
Nebenwirkungen
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR ^a : 0,98 [0,97; >1,00]; p=0,0871
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,2953
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<u>Gesamtrate SUE</u> RR ^a : 0,93 [0,89; 0,97]; p=0,0003
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^a : 0,94 [0,89; 0,99]; p=0,0191
UE, die zum Therapieabbruch führten
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR ^a : 0,96 [0,88; 1,06]; p=0,4355
UE -Konzepte
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ) (UE)
RR ^a : 1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0317
Hyperkaliämie (PT-basierte Definition)
RR ^a : 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0091 (UE)
RR ^a : 0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0209 (SUE)
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)
RR ^a : 0,74 [0,62; 0,89]; p=0,0009
Leberschaden (narrow SMQ)
RR ^a : 0,80 [0,65; 0,98]; p=0,0300 (UE)
RR ^a : 0,65 [0,44; 0,98]; p=0,0402 (SUE)
Gicht (PT-basierte Definition) (UE)
RR ^a : 0,72 [0,55; 0,93]; p=0,0123

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Genitalinfektionen (narrow BICMQ)
RR ^a : 2,38 [1,54; 3,69]; p<0,0001 (UE) RR ^a : 0,20 [0,04; 0,89]; p=0,0190 (SUE)
UE nach SOC und PT^d
SOC Herzerkrankungen
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,87 [0,82; 0,92]; p<0,0001 <u>PT Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001 <u>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,69 [0,52; 0,91]; p=0,0085 <u>PT Akute Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR ^a : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350 <u>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</u> : RR ^a : 0,58 [0,35; 0,97]; p=0,0338 <u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,84 [0,79; 0,90]; p<0,0001 <u>PT Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001 <u>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,68 [0,52; 0,90]; p=0,0068 <u>PT Akute Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR ^a : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR ^a : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0015 <u>PT Hyperkaliämie (UE)</u> : RR ^a : 0,83 [0,71; 0,89]; p=0,0265 <u>PT Hyperurikämie (UE)</u> : RR ^a : 0,67 [0,55; 0,82]; p<0,0001 <u>PT Gicht (UE)</u> : RR ^a : 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0188 <u>PT Diabetes Typ 2 (UE)</u> : RR ^a : 0,63 [0,43; 0,92]; p=0,0164 <u>PT Hypomagnesiämie (UE)</u> : RR ^a : 0,37 [0,20; 0,71]; p=0,0016 <u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> : RR ^a : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0071
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
<u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)</u> : RR ^a : 0,87 [0,79; 0,97]; p=0,0108 <u>PT Schmerzen in einer Extremität (UE)</u> : RR ^a : 0,71 [0,51; 0,99]; p=0,0397
SOC Untersuchungen
<u>SOC Untersuchungen (UE)</u> : RR ^a : 0,86 [0,75; 0,98]; p=0,0204
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
<u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)</u> : RR ^a : 0,78 [0,68; 0,91]; p=0,0009 <u>PT Anämie</u> : RR ^a : 0,73 [0,60; 0,89]; p=0,0013 <u>PT Eisenmangelanämie</u> : RR ^a : 0,59 [0,38; 0,91]; p=0,0169 <u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)</u> : RR ^a : 0,60 [0,41; 0,86]; p=0,0051
SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
<u>PT Akute Nierenschädigung (UE)</u> : RR ^a : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082 <u>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SUE)</u> : RR ^a : 0,76 [0,65; 0,89]; p=0,0006

EMPEROR (Pooled)
Endpunkt
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<i>PT Akute Nierenschädigung (SUE):</i> RR ^a : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082
<i>PT Nierenversagen (SUE):</i> RR ^a : 0,37 [0,21; 0,67]; p=0,0005
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUE): RR ^a : 0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0398
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
<i>PT Bronchitis (UE):</i> RR ^a : 0,72 [0,56; 0,91]; p=0,0071
SOC Gastrointestinale Erkrankungen
<i>PT Obstipation (UE):</i> RR ^a : 1,37 [1,06; 1,78]; p=0,0171
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
<i>PT Hauteinrisse (UE):</i> RR ^a : 2,01 [1,21; 3,33]; p=0,0060
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) _{cr} mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.
a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.
b: eGFR <10 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m ² für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² zu Studienbeginn.
c: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.4.2.1.3).
d: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrades und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inklusive schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); (CKD-EPI) _{cr} : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; 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: Unerwünschtes(s) Ereignis(se)

In der Dimension **Mortalität** zeigen sich numerische Vorteile von Empagliflozin in den nicht-konfirmatorisch ausgelegten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod und renaler Tod in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien.

In der Dimension **Morbidität** werden für Empagliflozin anhand der Ergebnisse zu verschiedenen renalen Endpunkten in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien statistisch signifikante Vorteile erreicht. Empagliflozin reduziert das Risiko einer Progression der

Nierenerkrankung statistisch signifikant um 33%⁴⁵ (relative Risikoreduktion) bezogen auf die im letzten CKD-Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigten Definition um $\geq 50\%$ für die eGFR-Reduktionskomponente [53]). Vor dem Hintergrund, dass bei über 70% der Patienten zu Studienbeginn eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vorlag, bedeutet allein das Erreichen der Komponente „eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ “ für viele der Patienten bereits den Eintritt in das CKD-Stadium 4. Darüber hinaus wird das relative Risiko der Komplikation der akuten Nierenschädigung um 27% signifikant vermindert. In dem Endpunkt Nierenversagen zeigt sich ein numerischer Vorteil, der statistisch nicht signifikant ist. Hierbei ist die geringe Inzidenz für Nierenversagen in der Studienpopulation zu beachten. Bewertet man die renale Wirksamkeit über die gesamte betrachtete Population hinweg, wird deutlich, dass ein klinisch relevanter Nierenfunktionsverlust (gemessen als eGFR-Slope) durch Empagliflozin deutlich verlangsamt wird. Neben den renalen Vorteilen belegen die Ergebnisse eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der für die Patienten im Vordergrund stehenden *Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität*. Konkret senkt Empagliflozin das Risiko, aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, um 30% (relative Risikoreduktion). Auch das Risiko für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wird durch Empagliflozin statistisch signifikant vermindert.

In der Dimension *Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* belegen die patientenberichteten Ergebnisse zum KCCQ-OSS aus der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien die deutlichen Vorteile von Empagliflozin für die Lebensqualität der Patienten. Dies zeigen die statistisch signifikanten positiven Ergebnisse der entsprechenden Responderanalysen sowohl basierend auf dem etablierten Responsekriterium von mindestens 5 Punkten (signifikanter Vorteil für Verbesserung und Verschlechterung), als auch für das Responsekriterium von mindestens 15 Punkten (signifikanter Vorteil für Verschlechterung und numerischer Vorteil für Verbesserung, der vor dem Hintergrund der relativ hohen Ausgangswerte zu interpretieren ist). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verschlechtert eine CKD die Prognose zusätzlich und erhöht die Progredienz des zu erwartenden Krankheitsverlaufs. Für die untersuchte Population ist daher insbesondere die Vermeidung weiterer Lebensqualitäts-einschränkungen relevant. Die hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität beobachteten deutlichen Vorteile werden gestützt durch die numerischen Vorteile zum allgemeinen Gesundheitszustand, anhand der Auswertungen zum Fragebogen des EQ-VAS.

In der Dimension *Nebenwirkungen* zeigen die Auswertungen in der CKD-Subpopulation der EMPEROR-Studien eine umfassende Verringerung des Risikos unerwünschter Ereignisse. Dies zeigt sich sowohl als Vorteil für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, als auch anhand signifikanter Risikoreduktionen über eine breite Palette an SOC und PT hinweg, denen kaum Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse ein überaus positives

⁴⁵ dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR $< 10/15$ ml/min/1,73 m², anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ oder renaler Tod. In den weiteren Endpunktdefinitionen zur Progression der Niereninsuffizienz werden numerische Vorteile beobachtet, die nicht statistisch signifikant sind.

Nebenwirkungsprofil und belegen, dass insbesondere schwerwiegende Ereignisse unter Empagliflozin vermindert werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus den CKD-Subpopulationen der EMPEROR-Studien konsistent mit den Ergebnissen für die jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen bezüglich der Vorteile für die renale Morbidität, die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität und die Gesamthospitalisierungen, die Lebensqualität, sowie hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Vorteile waren maßgeblich für den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtpopulationen [85, 86]. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse der nach KDIGO definierten CKD-Subpopulationen die Übertragbarkeit des Zusatznutzens der jeweiligen Erstbewertungen auf die Patienten mit CKD.

Schlussfolgerung der Ergebnisse aus den supportiven Studien EMPA-REG OUTCOME sowie EMPEROR-Reduced und -Preserved

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der supportiv dargestellten Studien nochmals die renale Wirksamkeit von Empagliflozin auch bei Patienten aus anderen Anwendungsgebieten und CKD als Komorbidität:

Der Zusatznutzen von Empagliflozin in den Anwendungsgebieten T2DM und chronische Herzinsuffizienz wurde unter anderem auf Basis der Vorteile bei patientenrelevanten, renalen Endpunkten abgeleitet. Konkret handelte es sich bei um Vorteile in den Endpunkten „Nierenversagen“ (Patienten mit T2DM, EMPA-REG OUTCOME), „SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (HFrEF, EMPEROR-Reduced) sowie „Akute Nierenschädigung“ (HFpEF, EMPEROR-Preserved). Auch in der nach KDIGO definierten CKD-Subpopulation werden entsprechende positive renalen Effekte beobachtet. Das heißt, dass Empagliflozin renale Vorteile unabhängig vom Vorliegen anderer Haupterkrankung als die CKD bietet.

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 4-157: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	Beleg für einen beträchtlichen 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 2005⁴⁶, Molenberghs 2010⁴⁷). 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 2006⁴⁸) 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 2006⁴⁹) 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.

⁴⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

⁴⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni RL, Stengel B et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5):803–10. doi: 10.1093/ndt/gfz260.
2. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(3):441–51. doi: 10.1093/ndt/gfu294.
3. Gergei I, Klotsche J, Woitas RP, Pieper L, Wittchen H-U, Krämer BK et al. Chronic kidney disease in primary care in Germany. *J Public Health* 2017; 25(2):223–30. doi: 10.1007/s10389-016-0773-0.
4. Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H, Höfler M, Kirch W, Ritz E et al. Frequency of albuminuria in primary care: a cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1):107–13. doi: 10.1097/01.hjr.0000224489.03221.de.
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(23):2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456–62. doi: 10.1056/NEJM199311113292004.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851–60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
9. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349(9069):1857–63.
10. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870–8. doi: 10.1056/NEJMoa011489.

11. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861–9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
13. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(24):2252–63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
14. Jalal SM, Beth MRM, Bo Khamseen ZM. Impact of Hospitalization on the Quality of Life of Patients with Chronic Kidney Disease in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(15). doi: 10.3390/ijerph19159718.
15. Legrand K, Speyer E, Stengel B, Frimat L, Ngueyon Sime W, Massy ZA et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(6):868–78. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.026.
16. Thaiss F. Langfristige körperliche und psychische Folgen chronischer Nierenerkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65(4):488–97. doi: 10.1007/s00103-022-03515-0.
17. Srivastava A, Cai X, Mehta R, Lee J, Chu DI, Mills KT et al. Hospitalization Trajectories and Risks of ESKD and Death in Individuals With CKD. *Kidney Int Rep* 2021; 6(6):1592–602. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.883.
18. Daratha KB, Short RA, Corbett CF, Ring ME, Alicic R, Choka R et al. Risks of subsequent hospitalization and death in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3):409–16. doi: 10.2215/CJN.05070511.
19. Tröbs S.-O. et al. Impact of heart failure and chronic kidney disease on clinical outcome stratified for presence of type-2 diabetes mellitus: Posterpräsentation - Berlin (2022).
20. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, aufgerufen am 07.06.2023.
21. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2):288–96. doi: 10.1172/JCI27699.
22. Schrauben SJ, Chen H-Y, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ et al. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. *PLoS Med* 2020; 17(12):e1003470. doi: 10.1371/journal.pmed.1003470.

23. Sullivan MK, Jani BD, McConnachie A, Hanlon P, McLoone P, Nicholl BI et al. Hospitalisation events in people with chronic kidney disease as a component of multimorbidity: parallel cohort studies in research and routine care settings. *BMC Med* 2021; 19(1):278. doi: 10.1186/s12916-021-02147-6.
24. 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. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(1):84–104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
25. Inker LA, Collier W, Greene T, Miao S, Chaudhari J, Appel GB et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med* 2023. doi: 10.1038/s41591-023-02418-0.
26. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811):165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
27. Hartmann B, Czock D, Keller F. Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(37):647-55; quiz 655-6. doi: 10.3238/arztebl.2010.0647.
28. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74(1):101–7. doi: 10.1038/ki.2008.107.
29. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omidi F, Kazemi SN, Hajikhani B et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:705908.
30. Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J* 2019; 23:18.273. doi: 10.7812/TPP/18.273.
31. Sprangers B, Perazella MA, Lichtman SM, Rosner MH, Jhaveri KD. Improving Cancer Care for Patients With CKD: The Need for Changes in Clinical Trials. *Kidney Int Rep* 2022; 7(9):1939–50. doi: 10.1016/j.ekir.2022.06.005.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1):1–150.
33. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(7):2082–6. doi: 10.1093/ndt/gfr168.
34. Hashmi MF, Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>, aufgerufen am 19.06.2023.
35. Arriba G de, Avila GG, Guinea MT, Alia IM, Herruzo JA, Ruiz BR et al. Mortality of hemodialysis patients is associated with their clinical situation at the start of treatment. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021; 41(4):461–6. doi: 10.1016/j.nefro.2021.10.006.

36. Bossola M, Vulpio C, Tazza L. Fatigue in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2011; 24(5):550–5. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00956.x.
37. Horigan AE, Schneider SM, Docherty S, Barroso J. The experience and self-management of fatigue in patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2013; 40(2):113-22; quiz 123.
38. Mansoor N, Solheim O, Fredriksli OA, Gulati S. Revision and complication rates in adult shunt surgery: a single-institution study. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163(2):447–54. doi: 10.1007/s00701-020-04526-z.
39. Li H-L, Tai P-H, Hwang Y-T, Lin S-W, Lan L-C. Causes of Hospitalization among End-Stage Kidney Disease Cohort before and after Hemodialysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(16). doi: 10.3390/ijerph191610253.
40. Steiner D, Ay C, Beyer A, Schmaldienst S, Klauser-Braun R, Lorenz M et al. Frequency, reasons and duration of hospitalization in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis: Prospective results of VIVALDI. Abstract Number: PB0500. ISTN 2022 Congress 2022.
41. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022; 19(4):e1003954. doi: 10.1371/journal.pmed.1003954.
42. Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszewska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12:577–83. doi: 10.2147/PPA.S156356.
43. Pompili M, Venturini P, Montebovi F, Forte A, Palermo M, Lamis DA et al. Suicide risk in dialysis: review of current literature. *Int J Psychiatry Med* 2013; 46(1):85–108. doi: 10.2190/PM.46.1.f.
44. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. EMA/CHMP/500825/2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
45. Dumann E, Haller H, Menne J. SGLT2-Inhibitoren bei diabetischer Nephropathie. *Nephrologie* 2020; 15(3):153–62. doi: 10.1007/s11560-020-00410-0.
46. Mark PB, Sattar N. Implementation, not hesitation, for SGLT2 inhibition as foundational therapy for chronic kidney disease. *Lancet* 2022; 400(10365):1745–7. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02164-X.
47. Palmer BF, Clegg DJ. Fluid overload as a therapeutic target for the preservative management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(1):22–8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000563.

48. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021; 143(11):1157–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
49. Santos J, Oliveira P, Severo M, Lobato L, Cabrita A, Fonseca I. Different kidney function trajectory patterns before dialysis in elderly patients: clinical implications and outcomes. *Ren Fail* 2021; 43(1):1049–59. doi: 10.1080/0886022X.2021.1945464.
50. Lambers Heerspink HJ, 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. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(6):860–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.08.018.
51. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020; 98(4):849–59. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.013.
52. Go AS, Yang J, Tan TC, Cabrera CS, Stefansson BV, Greasley PJ et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):146. doi: 10.1186/s12882-018-0942-1.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
54. 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); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 20.06.2023.
56. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(6):961–73. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034.

57. Doshi R, Dhawan T, Rendon C, Rodriguez MA, Al-Khafaji JF, Taha M et al. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med* 2020; 15(3):421–8. doi: 10.1007/s11739-019-02188-z.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
59. MacRae C, Mercer SW, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *Br J Gen Pract* 2021; 71(704):e243-e249. doi: 10.3399/bjgp20X714125.
60. Iwagami M, Caplin B, Smeeth L, Tomlinson LA, Nitsch D. Chronic kidney disease and cause-specific hospitalisation: a matched cohort study using primary and secondary care patient data. *Br J Gen Pract* 2018; 68(673):e512-e523. doi: 10.3399/bjgp18X697973.
61. Owens P, Liang L, Barrett M, Fingar K. Comorbidities Associated With Adult Inpatient Stays, 2019. HCUP Statistical Brief #303. December 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb303-Comorbidities-Adult-Hospitalizations-2019.pdf>, aufgerufen am 27.06.2023.
62. NHS Kidney Care. Chronic Kidney Disease in England: The Human and Financial Cost; 2012. Verfügbar unter: <https://www.england.nhs.uk/improvement-hub/wp-content/uploads/sites/44/2017/11/Chronic-Kidney-Disease-in-England-The-Human-and-Financial-Cost.pdf>, aufgerufen am 27.06.2023.
63. Bohlouli B, Jackson T, Tonelli M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Health care costs associated with hospital acquired complications in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):375. doi: 10.1186/s12882-017-0784-2.
64. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, McLernon D, Prescott G et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int* 2017; 92(2):440–52. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.019.
65. Schulman IH, Chan K, Der JS, Wilkins KJ, Corns HL, Sayer B et al. Readmission and Mortality After Hospitalization With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2023; 82(1):63-74.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.008.
66. Schulman IH, Chan K, Der JS, Wilkins KJ, Corns HL, Sayer B et al. Readmission and Mortality After Hospitalization With Acute Kidney Injury. Supplementary material. *Am J Kidney Dis* 2023; 82(1):63-74.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.008.
67. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389(10075):1238–52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.

68. Wyld MLR, Morton RL, Clayton P, Wong MG, Jardine M, Polkinghorne K et al. The impact of progressive chronic kidney disease on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Qual Life Res* 2019; 28(8):2081–90. doi: 10.1007/s11136-019-02173-1.
69. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med* 2022; 12(1):1–10. doi: 10.1159/000520909.
70. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1):33. doi: 10.1186/s12933-019-0837-x.
71. Damman K, Tang WHW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(9):853–71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.031.
72. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension* 2010; 55(5):1102–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150722.
73. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, Evans P, Kalra PA, Syed AA et al. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obes Sci Pract* 2023; 9(2):61–74. doi: 10.1002/osp4.629.
74. 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; 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 20.06.2023.
75. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 D. Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1376/2016-02-26_Modul4D_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
76. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4931/2021_07_12_Modul4A_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
77. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.

78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
79. 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 - Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
80. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
81. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
82. Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C et al. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393–8. doi: 10.1002/ejhf.2065.
83. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(19):1527–39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
84. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* 2022; 39(1):33–43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z.
85. 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 - Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
86. 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 - Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.

87. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7):1317–29. doi: 10.1093/ndt/gfac040.
88. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318; 2023.
90. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. 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 26.06.2023.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17_Abnahme-Bericht-AQUA_Nierenersatztherapie.pdf, aufgerufen am 19.06.2023.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1250; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
93. Ryu H, Hong Y, Kang E, Kang M, Kim J, Park HC et al. Comparison of outcomes of chronic kidney disease based on etiology: a prospective cohort study from KNOW-CKD. *Sci Rep* 2023; 13(1):3570. doi: 10.1038/s41598-023-29844-x.
94. Cha J, Han D. Health-Related Quality of Life Based on Comorbidities Among Patients with End-Stage Renal Disease. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(4):194–200. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.4.08.
95. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(4):1413–8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x.
96. 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 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2 in Kraft getreten am 7. April 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf, aufgerufen am 26.06.2023.
97. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7):2034–47. doi: 10.1681/ASN.2005101085.

98. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 1245.137. CEC Charter. 16.1.13.8; 2022.
99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 1245.110. Clinical Event Committee (CEC) Charter. Version 3.0. 01FEB 2021; 2021.
100. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 1245.121. Clinical Event Committee (CEC) Charter. Version 3. 7 Apr 2020; 2020.
101. Siegmund-Schultze N. Nephrologie: Eine schlechtere Nierenfunktion im Alter ist kein Naturgesetz. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(49):A 3383 -A 3384.
102. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360* 2021; 2(6):1042–7. doi: 10.34067/KID.0001172021.
103. McEwan P, Boyce R, Sanchez JJG, Sjöström CD, Stefansson B, Nolan S et al. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(5):1260–70. doi: 10.1093/ndt/gfac280.
104. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382(9887):158–69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
105. Colombo I, Aiello-Battán F, Elena R, Ruiz A, Petraglia L, Musso CG. Kidney-gut crosstalk in renal disease. *Ir J Med Sci* 2021; 190:1205–12. doi: 10.1007/s11845-020-02437-7.
106. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res* 2019; 68(10):825–39. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
107. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int* 2020; 97(3):466–76. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032.
108. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:297–310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16.
109. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch* 2020; 472(3):303–20. doi: 10.1007/s00424-020-02352-x.
110. United States Renal Data System (USRDS). 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 3. Morbidity and Mortality in Patients with CKD; 2022. Verfügbar unter: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/3-morbidity-and-mortality-in-patients-with-ckd>, aufgerufen am 28.06.2023.
111. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019; 79(4):365–79. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.

112. 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.
113. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, Donato G de, Gallieni M, Gibbons CP et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55(6):757–818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.
114. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, Tantisattamo E, Andreoli S, Balducci A et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18(3):185–98. doi: 10.1038/s41581-021-00518-z.
115. Ärzteblatt. Nierentransplantationen: Wenig Aussicht auf Verbesserung der Lage; 2022. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/Nierentransplantation?s=&p=1&n=1&nid=133380>, aufgerufen am 27.06.2023.
116. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* 2015; 5(4):183–95. doi: 10.5500/wjt.v5.i4.183.
117. 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 - Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). Vom 17. Februar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf, aufgerufen am 20.06.2023.
118. Carracedo J, Alique M, Vida C, Bodega G, Ceprián N, Morales E et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:185. doi: 10.3389/fcell.2020.00185.
119. Zeeuw D de, Parving H-H, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2100–5. doi: 10.1681/ASN.2006050517.
120. Ärnlöv J, Nowak C. Association between albuminuria, incident cardiovascular events, and mortality in persons without hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1):e4–e6. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa095.
121. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7):514–25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
122. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart* 2017; 103(23):1848–53. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794.

123. Bansal N, Zelnick L, Bhat Z, Dobre M, He J, Lash J et al. Burden and Outcomes of Heart Failure Hospitalizations in Adults With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73(21):2691–700. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.071.
124. 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 Fail* 2020; 7(5):2406–17. doi: 10.1002/ehf2.12792.
125. Evans M, Grams ME, Sang Y, Astor BC, Blankestijn PJ, Brunskill NJ et al. Risk Factors for Prognosis in Patients With Severely Decreased GFR. *Kidney Int Rep* 2018; 3(3):625–37. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.002.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 20.06.2023.
127. European Medicines Agency. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. EMA/CHMP/50549/2015; 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
128. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
129. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296–305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
130. Hall RK, Blumenthal JB, Doerfler RM, Chen J, Diamantidis CJ, Jaar BG et al. Risk of Potentially Inappropriate Medications in Adults With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2021; 78(6):837–845.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.019.
131. 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. *Am Heart J* 2005; 150(4):707–15. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
132. 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.
133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1255;

2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5092/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vericiguat_D-724.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
134. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung. 3. Auflage, Version 3; 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>, aufgerufen am 27.06.2023.
135. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting. E2A; 1994. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
136. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Protocol. 1245.25. 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 type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. Version 5, 15 Oct 2013; 2013.
137. 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.
138. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Protocol. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). Version: 4.0. Date: 20 Nov 2019; 2019.
139. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). 19 JUNE 2020 REVISED; 2020.
140. 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). 12 FEB 2021 REVISED; 2021.
141. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.25. 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 type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. 21 MAY 2015; 2015.
142. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.137. EMPA-KIDNEY: 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. 15 JUL 2022 SIGNED; 2022.
143. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in Review Manager 5; 2010. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/statistical-methods-revman5>, aufgerufen am 27.06.2023.
144. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report. 1245.137. 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. 28 October 2022; 2022.
145. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 5; 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 27.06.2023.
146. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, European Society of Cardiology, European Society of Hypertension. ESC/ESC Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie. Version 2018.; 2018. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie_aktualisiert.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
147. World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations; 2010. Verfügbar unter: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>, aufgerufen am 27.06.2023.
148. Clinicaltrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). NCT03594110; 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110>, aufgerufen am 14.07.2023.
149. 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; 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002971-24/DE>, aufgerufen am 14.07.2023.
150. ICTRP WHO. 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 - The EMPA-KIDNEY Study. EUCTR2017-002971-24-GB; 2018. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002971-24-GB>, aufgerufen am 14.07.2023.
151. ICTRP WHO. 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 - The EMPA-KIDNEY Study.

EUCTR2017-002971-24-DE; 2022. Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002971-24-DE>, aufgerufen am 14.07.2023.

152. ICTRP WHO. 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. JPRN-JapicCTI-184172; 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184172>, aufgerufen am 14.07.2023.
153. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
154. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report. 1245.25. 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 type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. 12 October 2015; 2015.
155. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Eynatten M von et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):610–21. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
156. Hadjadj S, Thomas MC, Cooper ME, Koitka-Weber A, Hantel S, Eynatten M von et al. Empagliflozin (EMPA) and incidence of rapid decline in egfr in patients with type 2 diabetes (T2D) and established cardiovascular disease (CVD): an exploratory analysis from the Empa-Reg outcome trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:10.
157. Inzucchi SE, Zinman B, George J, Mattheus M, Eynatten M von, Wanner C et al. Empagliflozin and cardiorenal outcomes in patients with nonproteinuric kidney disease in the EMPA-REG outcome trial. *Diabetes* 2019; 68. doi: 10.2337/db19-248-OR.
158. Ruggenti P, Kraus BJ, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Mattheus M et al. Nephrotic-range proteinuria in type 2 diabetes: Effects of empagliflozin on kidney disease progression and clinical outcomes. *EClinicalMedicine* 2022; 43:101240. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101240.
159. Wanner C, Zinman B, Eynatten M von, Koitka-Weber A, Zwiener I, Hauske SJ. Effects of empagliflozin on cardiorenal outcomes in patients with type 2 diabetes and proteinuric diabetic kidney disease: insights from EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2019; 35. doi: 10.1002/dmrr.3222.
160. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2):119–29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.

161. Wanner,MD,C., Zinman B, Von,Eynatten,M., Koitka-Weber A, Zwiener I, Hauske SJ. SAT-305 EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN VS PLACEBO ON CARDIORENAL OUTCOMES IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES AND PROTEINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE: INSIGHTS FROM EMPA-REG OUTCOME. *Kidney Int Rep* 2019; Conference ISN World Congress of Nephrology:S136. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.345.
162. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). 15 September 2020; 2020.
163. 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). 04 August 2021; 2021.
164. Wanner C, Baier J. EMPEROR-Preserved: Empagliflozin and Outcomes in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; Conference Diabetes Kongress 2022 - 56. Jahrestagung der DDG. Berlin Germany. 17:S33. doi: 10.1055/s-0042-1746299.
165. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EMPA-KIDNEY Trial Protocol. 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. Version 2.0. 2020-01-13; 2020.
166. Wallner M. Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz - ein Aufruf zum Handeln! *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2006; 10(4):13–8.
167. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Typ-2-Diabetes. Langfassung Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 27.06.2023.
168. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society. ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Version 2019; 2019. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.
169. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Koronare Herzkrankheit. Berichtsplan. Auftrag: V22-04. Version: 1.0. Stand: 28.07.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v22-04_dmp-koronare-herzkrankheit_berichtsplan_v1-0.pdf, aufgerufen am 27.06.2023.

170. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 1245.25. Clinical Event Committee (CEC) Charter. Version 9.0. 12DEC2014: (ab Seite 167721); 2014.
171. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1):e4-e5. doi: 10.2337/dc17-1551.
172. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35(2):329-44, vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008.

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 ⁵⁰] – 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

⁵⁰ 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	26.06.2023	
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 6.4.b) (Cochrane Handbook Version)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 OR 864070-44-0 [tiab]	2.804
2	"empagliflozin" [Supplementary Concept]	1.446
3	#1 OR #2	2.804
4	chronic Kidney Failure [Mesh]	100.870
5	Chronic Renal Insufficiency [Mesh]	134.056
6	Nephritis [Mesh]	79.912
7	Nephrosis [Mesh]	21.907
8	Glomerulonephritis [Mesh]	51.963
9	interstitial nephritis [Mesh]	21.182
10	Pyelonephritis [Mesh]	15.065
11	nephrotic syndrome [Mesh]	17.180
12	polycystic kidney disease [Mesh]	10.697
13	alport syndrome [Mesh]	2.158
14	albuminuria [Mesh]	16.480
15	proteinuria [Mesh]	42.424
16	kidney OR renal [tiab]	1.226.126
17	disease* OR disorder* OR insufficienc* OR failure* OR impair* [tiab]	10.720.391
18	#16 AND #17	674.932
19	#4 OR #5 OR 6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #18	741.972
20	nephropath* [tiab] OR CKD [tiab] OR ESRD [tiab] OR ESKD [tiab] OR nephritis [tiab] OR nephrosis [tiab] OR glomerulonephritis [tiab] OR interstitial nephritis [tiab] OR pyelonephritis [tiab] OR nephrotic syndrom* [tiab] OR polycystic kidney disease [tiab] OR alport syndrom* [tiab] OR Albuminuri* [tiab] OR proteinuri* [tiab] OR impair* renal function [tiab] OR glomerulonephrosis [tiab] OR glomerular disease [tiab] OR tubulonephritis [tiab] OR tubulonephrosis [tiab] OR Inherited kidney disease [tiab] OR nephrotic [tiab]	239.098
21	impair* OR reduced [tiab]	2.636.167
22	glomerular filtration rate OR GFR OR eGFR [tiab]	142.997
23	#21 AND #22	25.470

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	26.06.2023	
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 6.4.b) (Cochrane Handbook Version)	
#	Suchbegriffe	Treffer
24	#19 OR #20 OR #23	795.614
25	randomized controlled trial [pt]	596.506
26	controlled clinical trial [pt]	686.941
27	randomized [tiab]	663.193
28	placebo [tiab]	246.147
29	clinical trials as topic [mesh: noexp]	382.791
30	randomly [tiab]	411.784
31	trial [ti]	287.483
32	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1.626.145
33	animals [mh] NOT humans [mh]	5.132.142
34	#32 NOT #33	1.503.749
35	#3 AND #24 AND #34	303

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	26.06.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 Juni 23	
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 BII0773 OR BI 10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0).ti,ab.	4.696
2	exp empagliflozin/	8.111
3	OR/1-2	8.414
4	exp chronic kidney disease/	151.031
5	exp nephritis/	136.687
6	exp nephrosis/	65.159
7	exp Glomerulonephritis/	67.817
8	exp interstitial nephritis/	15.120
9	exp Pyelonephritis/	24.591
10	exp nephrotic syndrome/	28.968
11	exp polycystic kidney disease/	22.087
12	exp alport syndrome/	3.210
13	exp glomerulopathy/	95.328
14	exp albuminuria/	40.534
15	exp proteinuria/	127.288
16	(kidney and (disease* or disorder* or insufficienc* or failure* or impair*)).ti,ab	356.438
17	(renal and (disease* or disorder* or insufficienc* or failure* or impair*)).ti,ab	524.842
18	((Impair* OR reduced) AND (glomerular filtration rate OR GFR OR eGFR)).ti,ab	41.320
19	(nephropath* OR CKD OR ESRD OR ESKD OR nephritis OR nephrosis OR glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR pyelonephritis OR nephrotic syndrom* OR polycystic kidney disease OR alport syndrom* OR Albuminuri* OR proteinuri* OR impair* renal function OR glomerulonephrosis OR glomerulopathy OR tubulonephritis OR tubulonephrosis OR Inherited kidney disease OR nephrotic).ti,ab	356.944
20	OR/4-19	1.003.893
21	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.258.870
22	3 AND 20 AND 21	1.050

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	26.06.2023	
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	1.659
2	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees	5.517
3	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	8.558
4	MeSH descriptor: [Nephritis] explode all trees	1.639
5	MeSH descriptor: [Nephrosis] explode all trees	548
6	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis] explode all trees	1.186
7	MeSH descriptor: [Nephritis, Interstitial] explode all trees	362
8	MeSH descriptor: [Pyelonephritis] explode all trees	335
9	MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees	500
10	MeSH descriptor: [Polycystic Kidney Diseases] explode all trees	236
11	MeSH descriptor: [Nephritis, Hereditary] explode all trees	13
12	MeSH descriptor: [Albuminuria] explode all trees	1.670
13	MeSH descriptor: [Proteinuria] explode all trees	3.191
14	(kidney and (disease* or disorder* or insufficienc* or failure* or impair*)):ti,ab	23.166
15	(renal and (disease* or disorder* or insufficienc* or failure* or impair*)):ti,ab	34.756
16	((Impair* OR reduced) AND (glomerular filtration rate OR GFR OR eGFR)):ti,ab	4.240
17	(nephropath* OR CKD OR ESRD OR ESKD OR nephritis OR nephrosis OR glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR pyelonephritis OR nephrotic syndrom* OR polycystic kidney disease OR hereditary nephritis OR Albuminuri* OR proteinuri* OR impair* renal function OR glomerulonephrosis OR glomerular disease OR tubulonephritis OR tubulonephrosis OR Inherited kidney disease OR nephrotic):ti,ab	27.458
18	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	64.053
19	#1 AND #18	484
20	Kategorie "trials"	483

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
Datum der Suche	28.06.2023
Suchstrategie	<p><u>Expert Search</u></p> <p>(chronic kidney failure OR chronic renal insufficiency OR nephritis OR nephrosis OR Glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR Pyelonephritis OR nephrotic syndrome OR polycystic kidney disease OR alport syndrome OR albuminuria OR proteinuria OR ((kidney OR renal) AND (disease OR disorder OR insufficiency OR failure OR impairment)) OR nephropathy OR CKD OR ESRD OR ESKD OR nephritis OR nephrosis OR glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR pyelonephritis OR nephrotic syndrome OR polycystic kidney disease OR alport syndrome OR Albuminuria OR albuminuric OR proteinuria OR proteinuric OR impaired renal function OR glomerulonephrosis OR glomerular disease OR tubulonephritis OR tubulonephrosis OR Inherited kidney disease OR nephrotic OR ((impaired OR reduced) AND (glomerular filtration rate OR gfr OR egfr))) AND (jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 OR 864070-44-0)</p>
Treffer	139

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.06.2023
Suche 1 (Condition)	
Suchstrategie 1	<u>Basic Search:</u> chronic kidney failure OR chronic renal insufficiency OR nephritis OR nephrosis OR Glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR Pyelonephritis OR nephrotic syndrome OR polycystic kidney disease OR alport syndrome OR albuminuria OR proteinuria OR kidney disease OR kidney disorder OR kidney insufficiency OR kidney failure OR kidney impairment OR renal disease OR renal disorder OR renal insufficiency OR renal failure OR renal impairment OR nephropathy OR CKD OR ESRD OR ESKD OR nephritis OR nephrosis OR glomerulonephritis OR interstitial nephritis OR pyelonephritis OR nephrotic syndrome OR polycystic kidney disease OR alport syndrome OR Albuminuria OR albuminuric OR proteinuria OR proteinuric OR impair* renal function OR glomerulonephrosis OR glomerular disease OR tubulonephritis OR tubulonephrosis OR Inherited kidney disease OR nephrotic OR impair* glomerular filtration rate OR impair* gfr OR impair* egfr OR reduced glomerular filtration rate OR reduced gfr OR reduced egfr
Treffer Suchstrategie 1	17.240 Einträge für 14.952 Studien
Suche 2 (Intervention)	
Suchstrategie 2	<u>Basic Search</u> jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 or 864070-44-0
Treffer Suchstrategie 2^b	853 Einträge für 596 Studien
Ableich der Suchen 1 und 2^a	
Treffer nach Ableich der Suchen 1 und 2^a	79
<p>a: Da im Register ICTRP WHO verschachtelte/komplexe Suchstrategien Fehlermeldungen produzieren können, wurde ein Ableich 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)“</p> <p>b: Das Ergebnis der Recherche ergab gemäß Angabe im ICTRP WHO 596 Treffer, allerdings enthielt der Download des dies bzgl. Datensatzes 598 Treffer. Diese 598 Treffer wurden im vorliegenden Fall zur Bildung der Schnittmenge der beiden getrennt durchgeführten Suchen (Suche 1 und Suche 2) herangezogen und in der zugehörigen ris-Datei hinterlegt.</p>	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.06.2023
Suchstrategie	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR (BI 10773) OR BI-10773 OR 864070-44-0) AND ((chronic kidney failure) OR (chronic renal insufficiency) OR nephritis OR nephrosis OR Glomerulonephritis OR (interstitial nephritis) OR Pyelonephritis OR (nephrotic syndrome) OR (polycystic kidney disease) OR (alport syndrome) OR albuminuria OR proteinuria OR (kidney disease) OR (kidney disorder) OR (kidney insufficiency) OR (kidney failure) OR (kidney impairment) OR (renal disease) OR (renal disorder) OR (renal insufficiency) OR (renal failure) OR (renal impairment) OR nephropathy OR CKD OR ESRD OR ESKD OR nephritis OR nephrosis OR glomerulonephritis OR (interstitial nephritis) OR pyelonephritis OR (nephrotic syndrome) OR (polycystic kidney disease) OR (alport syndrome) OR Albuminuria OR albuminuric OR proteinuria OR proteinuric OR (impair* renal function) OR glomerulonephrosis OR (glomerular disease) OR tubulonephritis OR tubulonephrosis OR (Inherited kidney disease) OR nephrotic OR (impair* glomerular filtration rate) OR (impair* gfr) OR (impair* egfr) OR (reduced glomerular filtration rate) OR (reduced gfr) OR (reduced egfr))
Treffer	46

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	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Shahzeb Khan, Muhammad; Ferreira, João Pedro; Bocchi, Edimar; Böhm, Michael; Brunner-La Rocca, Hans Pieter; Choi, Dong-Ju; Chopra, Vijay; Chuquiure, Eduardo; Giannetti, Nadia; Gomez-Mesa, Juan Esteban; Janssens, Stefan; Januzzi, James L.; Gonzalez-Juanatey, Jose R.; Merkely, Bela; Nicholls, Stephen J.; Perrone, Sergio V.; Piña, Ileana L.; Ponikowski, Piotr; Senni, Michele; Seronde, Marie-France; Sim, David; Spinar, Jindrich; Squire, Iain; Taddei, Stefano; Tsutsui, Hiroyuki; Verma, Subodh; Vinereanu, Dragos; Zhang, Jian; Jamal, Waheed; Schnaidt, Sven; Schnee, Janet M.; Brueckmann, Martina; Pocock, Stuart J.; Zannad, Faiez; Packer, Milton Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. European journal of heart failure. 2020. 22. 2383–2392.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Kraus, B.J.; Weir, M. R.; Bakris, G. L.; Mattheus, M.; Cherney, D.Z.I.; Sattar, N.; Heerspink, H.J.L.; Ritter, I.; VonEynatten, M.; Zinman, B.; Inzucchi, S. E.; Wanner, C.; Koitka-Webe, A. Cardiovascular and kidney implications of the initial response in estimated glomerular filtration rate to sodium glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin: The 'eGFR dip' in EMPA-REG OUTCOME. Diabetologie und stoffwechsel. 2021. Conference Diabetes Kongress 2021 - 55. Jahrestagung der DDG. Online. 16. S52.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Barnett, Anthony H.; Mithal, Ambrish; Manassie, Jenny; Jones, Russell; Rattunde, Henning; Woerle, Hans J.; Broedl, Uli C. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2014. 2. 369–384.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Butler, J.; Zannad, F.; Fitchett, D.; Zinman, B.; Koitka-Weber, A.; Eynatten, M. von; Hehnke, U.; George, J.; Brueckmann, M.; Cheung, A. K.; et al. Empagliflozin and kidney outcomes in patients with or	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fort-laufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	without heart failure at baseline: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetologia. 2018. 61. S323.	
5	Cherney, David Z. I.; Bjornstad, Petter; Perkins, Bruce A.; Rosenstock, Julio; Neubacher, Dietmar; Marquard, Jan; Soleymanlou, Nima Kidney Effects of Empagliflozin in People with Type 1 Diabetes. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2021. 16. 1715–1719.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
6	Delanaye, P.; Scheen, A. J. EMPA-KIDNEY: empagliflozin in chronic kidney disease. Revue medicale de Liege. 2023. 78. 24–28.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
7	EUCTR2009-016179-31-GB Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-GB . 2010.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	Ferrari, R.; Fox, K. Heart failure snapshot of the year. Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2017. 22. 7–12.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
9	Halden, Thea Anine Strøm; Kvitne, Kine Eide; Midtvedt, Karsten; Rajakumar, Laavanyaah; Robertsen, Ida; Brox, Jan; Bollerslev, Jens; Hartmann, Anders; Åsberg, Anders; Jenssen, Trond Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2019. 42. 1067–1074.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Herrington, W. G.; Preiss, D.; Haynes, R.; VonEynatten, M.; Staplin, N.; Hauske, S. J.; George, J. T.; Green, J. B.; Landray, M. J.; Baigent, C.; Wanner, C. Erratum: The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPAKIDNEY study (Clinical Kidney Journal (2018) 11:6 (749-761) DOI: 10.1093/ckj/sfy090). Clinical kidney journal. 2020. 13. 722.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
11	Lanthier, L.; Viau-Trudel, A.; Plourde, M-E; Cauchon, M. In patients with moderate chronic kidney disease, including non-diabetic patients, does empagliflozin provide renal and cardiovascular benefit compared to placebo, and is it safe?. La Revue de medecine interne. 2023. 44. 319–320.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
12	NCT01164501 Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01164501 . 2010.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	Patel, T. In patients with type 2 diabetes and CVD, empagliflozin reduced incident or worsening nephropathy at 3.1 years. Annals of internal medicine. 2016. 165. JC39.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
14	Santos-Gallego, C. G.; van,Spall,H.G.C. In HFrEF, adding empagliflozin to medical therapy reduced a composite outcome, regardless of CKD status. Annals of internal medicine. 2021. 174. JC68.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
15	Staplin, N.; Haynes, R.; Herrington, W.; EMPA-KIDNEY,Collaborative,Group,O.B.O. WCN23-0342 DETERMINANTS OF THE EFFECTS OF SGLT2i ON PROGRESSION OF CKD: FURTHER RESULTS FROM THE EMPA-KIDNEY TRIAL. Kidney international reports. 2023. Conference ISN World Congress of Nephrology. S472-S473.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
001	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Patients With Glomerulonephritis. NCT05283057 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05283057 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Metformin Versus Empagliflozin on Chronic Kidney Disease Progression. NCT05373680 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373680 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Feasibility of Study of Empagliflozin in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. NCT05510115 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05510115 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Urinary Excretion of Adenosine and Osteocyte Function in Patients With Chronic Kidney Disease. NCT04961931 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04961931 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Peritoneal and Kidney Function in End Stage Renal Disease. NCT05671991 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05671991 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Empagliflozin in Hemodialysis. NCT05786443 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05786443 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. Effect of SGLT2 Inhibition on OCT-A Parameters in Diabetic CKD. NCT04215445 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215445 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
008	clinicaltrials.gov. Evaluating Comparative Effectiveness of Empagliflozin in Type 2 Diabetes Population With and Without Chronic Kidney Disease. NCT05465317 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05465317 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Comparison Between the Efficacy of SGLT2 Inhibitor Therapy Versus ACE Inhibitor in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. NCT05373004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373004 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. A Study to Test Whether Different Doses of BI 690517 Alone or in Combination With Empagliflozin Improve Kidney Function in People With Chronic Kidney Disease. NCT05182840 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05182840 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes. NCT05254002 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254002 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Acute Heart Failure. NCT05305495 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05305495 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Endogenous Glucose Production in End Stage Renal Disease(ESRD).. NCT03713190 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713190 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. NCT04061200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061200 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in ESKD - A Feasibility Study. NCT05687058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05687058 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, and Feasibility of Empagliflozin Therapy in Dialysis-dependent ESKD. NCT05614115 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05614115 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
017	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Early Diabetic Kidney Disease. NCT03173963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173963 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
018	clinicaltrials.gov. EMPRA (EMPagliflozin and RAs in Kidney Disease). NCT03078101 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078101 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. Effects of SGLT2 Inhibition Treatment on Different Levels of Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. NCT04127084 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04127084 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. REGROUP: Renohemodynamic Effects empagliflozin in vaRiOUs Populations. NCT04243850 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04243850 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. NCT01164501 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
022	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Evaluate the Possible Efficacy and Safety of Levocetirizine in Patients With Diabetic Kidney Disease. NCT05638880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05638880 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors in Glomerular Hyperfiltration. NCT04143581 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143581 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitors in Prevention of Post-procedural Renal and Cardiovascular Complications aFter PCI Among Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: a Prospective, Randomized, Pilot Study (SAFE-PCI). NCT05037695 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037695 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Metabolic Effects of the SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin in Patients With Diabetic Nephropathy (MEDiaN). NCT03933956 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933956 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. Renohemodynamic Effects of Combined empagliflozin and LosARTan. NCT04238702 [Internet].	A6, Studiendauer nicht erfüllt

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238702 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
027	clinicaltrials.gov. Post-authorisation Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes to Assess the Risk of Liver Injury, Kidney Injury, Urinary Tract and Genital Infections, and Diabetic Ketoacidosis in Patients Treated With Empagliflozin, Compared to DPP-4 Inhibitors. NCT02864914 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864914 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors Prophylaxis Against Post-contrast Acute Kidney Injury in Diabetic Kidney Disease?. NCT04853615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04853615 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment. NCT01907113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907113 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety/Tolerability After Oral Administration of CKD-370 and D745 in Healthy Adults. NCT03849495 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849495 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01581658 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581658 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). NCT03504566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
033	clinicaltrials.gov. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Lobeglitazone 0.5mg and Empagliflozin 25mg. NCT04869800 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869800 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
034	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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. The Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of CKD-375. NCT03848637 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848637 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
036	clinicaltrials.gov. PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes. NCT05390892 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05390892 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027960 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Renal Transplant Recipients. NCT03157414 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157414 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
039	clinicaltrials.gov. mechanisms and safety of SGLT2 Inhibition in peritoneal dialysis. NCT05715814 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05715814 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226457 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. Reduction of Peritoneal Glucose Uptake With Use of SGLT2 in Humans Undergoing Peritoneal Dialysis Treatment. NCT05250752 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05250752 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Renal Oxygenation in Healthy Volunteers. NCT03093103 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093103 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects. NCT03485092 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485092 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. Ameliorating Metabolic Profiling After Kidney Transplantation (AMPKT). NCT05013112 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013112 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. Multicentre Clinical Study to Evaluate the Effect of Personalized Therapy on Patients With Immunoglobulin A Nephropathy.. NCT04662723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662723 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	in Type 2 Diabetes. NCT02752113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
047	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: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. NCT05233163 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05233163 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Effect at 3 Months of Early Empagliflozin Initiation in Cardiogenic Shock Patients on Mortality, Rehospitalization, Left Ventricular Ejection Fraction and Renal Function.. NCT05879276 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05879276 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Adolescent Diabetes. NCT04917692 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04917692 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. iSGLT2 in Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing CABG Extracorporeal On-Pump. NCT04523064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523064 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration. NCT01392560 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Effects of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia. NCT04447911 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447911 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Sotagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Patients. NCT05562063 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05562063 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
055	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: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
056	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Worsening Heart Failure. NCT05553938 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553938 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Post-Transplantation Diabetes Mellitus. NCT03113110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113110 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance (PMS) of JARDIANCE in Chronic Heart Failure (CHF). NCT05262764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05262764 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). NCT03057951 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057951 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients. NCT04906213 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906213 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
061	clinicaltrials.gov. The Effects of Empagliflozin on Renal Outcomes in Post Severe Acute Kidney Injury Survivors. NCT05360615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05360615 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
062	clinicaltrials.gov. A Study Based on Data From German Registries That Looks at Characteristics of People Who Take the Medicine Empagliflozin for Type 2 Diabetes. NCT04098575 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098575 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Post-authorization Safety Study in Type 2 Diabetic Patients in Saudi Arabia Treated With Empagliflozin to Assess the Incidence of Ketoacidosis, Severe Complications of Urinary Tract Infection, Volume Depletion, and Dehydration. NCT03764631 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764631 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. NCT03198585 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198585 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME).. NCT01131676 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
066	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: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
067	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: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Patients With Cirrhosis and Ascites. NCT05726032 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05726032 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and ACEi- Effects on Hyperfiltration: BETWEEN Study. NCT02632747 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632747 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function. NCT02471963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471963 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Dapagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. NCT05776043 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05776043 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Empagliflozin on Cardiac-renal Injury in Patients With STEAMI Patients After Primary PCI. NCT03591991 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591991 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe. NCT03807440 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. GliflOzin in eLderly Diabetic patiENts: A praGmatic IntraClass Evaluation Trial. NCT04796428 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796428 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. Comparative Effectiveness of Empagliflozin in the US. NCT03363464 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363464 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
076	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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES. NCT03433248 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. Changing the Natural History of Type 2 Diabetes ("CHANGE" Study). NCT05040087 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05040087 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
079	clinicaltrials.gov. A Study to Observe the Effectiveness of Empagliflozin, Other SGLT-2 Inhibitors, or DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03817463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817463 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Hepatic Glucose Metabolism. NCT03193684 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193684 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT. NCT03642184 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642184 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
082	clinicaltrials.gov. Impact of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Urinary Supersaturations in Kidney Stone Formers. NCT04911660 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911660 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors, Ketones, and Cardiovascular Benefit Research Plan. NCT05057806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057806 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Effects of Empagliflozine. NCT02918591 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918591 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. Comparative Effectiveness and Safety of Four Second Line Pharmacological Strategies in Type 2 Diabetes Study. NCT05220917 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220917 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
086	clinicaltrials.gov. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554200 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Asymptomatic Bacteriuria, Urinalysis Abnormality at the Initiation of SGLT2 Inhibitors and UTI Risk. NCT05520684 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05520684 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Impaired Liver Function. NCT01111318 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111318 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitor and Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in T2 DM Patients at High Cardiovascular Risk. NCT03151343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151343 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. Empagliflozin for New On-set Heart Failure Study Regardless of Ejection Fraction. NCT05556044 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556044 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. Visceral Adiposity and Diabetes: Translating Form to Function Using Imaging. NCT02833415 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833415 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. Polydiuretic Therapy for HFpEF, a Randomised Controlled Trial. NCT05129722 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129722 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. Safety of Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Among Patients With Type 2 Diabetes. NCT04017221 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017221 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	NCT03429543 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
096	clinicaltrials.gov. Comparison of Type 2 Diabetes Pharmacotherapy Regimens. NCT05073692 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05073692 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. Gliflozins and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes (GIOIA). NCT03918148 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918148 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. The Effect of Dapagliflozin on the Short-term Prognosis of Patients With Acute Myocardial Infarction. NCT05050500 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05050500 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. Sodium-glucose Co Transporter 2 (sGLT2) Inhibitor and Endogenous Ketone Production. NCT03852901 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852901 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Durability of Combination of Insulin and GLP-1 Receptor Agonist or SGLT-2 Inhibitors Versus Basal Bolus Insulin Regimen in Type 2 Diabetes (BEYOND). NCT04196231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. The Cardiovascular Effect of GLP-1 Agonist, SGLT2 Inhibitor and Their Combination. NCT03878706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878706 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Effects of the SGLT2-inhibitor Empagliflozin on Patients With SIADH - the SAND Study. NCT02874807 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874807 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). NCT03627039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Early Treatment With a Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor in High-risk Patients With Acute Heart Failure. NCT05392764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05392764 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
105	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitor Adjunctive Therapy to Closed Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus. NCT04201496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201496 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Canagliflozin in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT05364190 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05364190 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Stress Cardiac Magnetic Resonance of Asymptomatic Type 2 Diabetics With Cardiovascular High Risk to Measure Empagliflozin Impact on Myocardial Blood Flow (CATCH-EM). NCT04541797 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541797 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Quadruple Oral Combination Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus : Glycemic Control by Thiazolidinedione (TZD) or Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitor as an add-on Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus After Failure of an Oral Triple Antidiabetic Regimen. NCT04013581 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013581 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin. NCT03458715 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Comparison of Pharmacodynamic Effects of Sotagliflozin and Empagliflozin in T2DM Patients With Mild to Moderate Hypertension. NCT03462069 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462069 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors and Reducing the Risk of Cancers Among Diabetics , an Observational Study. NCT05612269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05612269 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. " Evaluation of Safety and Efficacy of Empagliflozin and Sacubitril/Valsartan for CHF With Reduced Ejection Fraction in ACHD ". NCT05580510 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05580510 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls. NCT01867307 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
114	clinicaltrials.gov. Effects of the SGLT2-inhibitor Empagliflozin on Patients With Chronic SIADH - the SANDx Study. NCT03202667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202667 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Impact of Intensive Short-Term Drug Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04027023 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027023 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Performance Under SGLT-2-Inhibitors in Humans. NCT03422263 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422263 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. BESTMED: Observational Evaluation of Second Line Therapy Medications in Diabetes. NCT05161429 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161429 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Empagliflozin for Patients With Diabetes Mellitus and Planned Percutaneous Coronary Interventions. NCT04497792 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497792 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists. NCT04184947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets. NCT01924767 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924767 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Impact of SGLT2 on Glucosuria in HNF1A-MODY. NCT05417646 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05417646 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. SGLT-2i and ARB Combination Therapy in Patients With T2DM and Nocturnal Hypertension (SACRA Study). NCT03050229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050229 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Sympathetic Nerve Traffic. NCT03254849 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03254849 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
124	clinicaltrials.gov. Empagliflozin as a Modulator of Systemic Vascular Resistance and Cardiac Output in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03132181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132181 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Real World Safety & Efficacy Experience of Empagliflozin With or Without Metformin in T2DM Patients - EASE Study. NCT05164263 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164263 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01316341 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316341 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Diuretic Refractory Ascites. NCT05013502 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013502 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Empa PASS on Urinary Tract Malignancies. NCT03464045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464045 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Effects of Sodium-glucose Co-transporter-2(SGLT-2) Inhibition on Sympathetic Nervous System Activity in Humans. NCT03912909 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912909 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. NCT04381936 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. JARDIANCE Regulatory Post Marketing Surveillance in Korean Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02848833 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848833 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genito-urinary Tract and Risk of Infections.. NCT04735042 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735042 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin Versus Placebo on Brain Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	NCT03227484 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227484 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
134	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin an SGLT2-Inhibitor on Healthy Volunteers With Induced Hypotonic Hyponatremia - the DIVE Study. NCT02729766 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729766 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. 4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM). NCT00885118 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin Effects on Appetite and Weight Regulation.. NCT02798744 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798744 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Characteristics of Empagliflozin Initiators. NCT03050619 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050619 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines 4 ACUTE. NCT04505774 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505774 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. NLRP3 and SASP in early SGLT2i therapy in patients with diabetes who have had a heart attack. ISRCTN12589919 [Internet]. Adresse: https://www.isrctn.com/ISRCTN12589919 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. Comparison the effects of Empagliflozin-linagliptin and Dapagliflozin-linagliptin on HbA1c ? LDL and Albuminuria in patients with T2DM. IRCT20221221056889N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/68691 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. meChANisms and sAfeTy of SGLT2 Inhibition in peRitoneal dialYsis. NCT05715814 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05715814 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Peritoneal and Kidney Function in End Stage Renal Disease. NCT05671991 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05671991 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. Clinical Study to Evaluate the Possible Efficacy and Safety of Levocetirizine in Patients With Diabetic Kidney	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	Disease. NCT05638880 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05638880 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
144	ICTRP WHO. Empagliflozin in stage 4 non-diabetic kidney disease. ACTRN12622001371785 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12622001371785.aspx . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. Safety, Tolerability, and Feasibility of Empagliflozin Therapy in Dialysis-dependent ESKD. NCT05614115 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05614115 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. Empagliflozin in Worsening Heart Failure. NCT05553938 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05553938 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
147	ICTRP WHO. Empagliflozin in ESKD - A Feasibility Study. NCT05687058 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05687058 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
148	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin on renal events in non-diabetic chronic kidney disease patients. IRCT20211104052965N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/65344 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. Feasibility of Study of Empagliflozin in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. NCT05510115 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05510115 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	ICTRP WHO. Evaluating Comparative Effectiveness of Empagliflozin in Type 2 Diabetes Population With and Without Chronic Kidney Disease. NCT05465317 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05465317 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin on Metabolic, Cardiac and Renal Outcomes in Recent Cardiac Transplant Recipients. ACTRN12622000978763 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12622000978763.aspx . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. Evaluation of the protective effect of Empagliflozin against contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. IRCT20220521054950N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/63794 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. The glyceimic effectiveness of early quadruple therapy over stepwise triple therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes. KCT0007323 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://cris.nih.gov/cris/search/detailSearchEn.do?seq=21997 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
154	ICTRP WHO. Comparison Between the Efficacy of SGLT2 Inhibitor Therapy Versus ACE Inhibitor in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. NCT05373004 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05373004 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
155	ICTRP WHO. A study to test whether different doses of BI 690517 alone or in combination with empagliflozin improve kidney function in people with chronic kidney disease. CTRI/2022/03/041244 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=66503 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
156	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin in diabetic nephropathy. IRCT20210906052395N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/58606 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. Empagliflozin in Patients With Glomerulonephritis. NCT05283057 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05283057 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. Empagliflozin in Acute Heart Failure. NCT05305495 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05305495 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Metformin Versus Empagliflozin on Chronic Kidney Disease Progression. NCT05373680 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05373680 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. Renal Outcome with Empagliflozin in non-diabetic Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Control Trial. ACTRN12622000265774 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12622000265774.aspx . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes. NCT05254002 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05254002 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. A study to test whether different doses of BI 690517 alone or in combination with empagliflozin improve kidney function in people with chronic kidney disease. EUCTR2021-001434-19-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2021-001434-19. Aufgerufen am: 28.06.2023.	
163	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on proteinuria. IRCT20090127001598N6 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/58946 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. Ameliorating Metabolic Profiling After Kidney Transplantation (AMPKT). NCT05013112 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05013112 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
165	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Urinary Excretion of Adenosine and Osteocyte Function in Patients With Chronic Kidney Disease. NCT04961931 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04961931 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. SGLT-2 Inhibitors in Prevention of Post-procedural Renal and Cardiovascular Complications aFter PCI Among Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: a Prospective, Randomized, Pilot Study (SAFE-PCI). NCT05037695 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037695 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. Measurement of the effect of Empagliflozin versus Placebo in patients with end-stage renal disease(ESRD) EUCTR2016-002268-15-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002268-15 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	ICTRP WHO. Feasibility of aggressively lowering urine albumin in individuals with kidney biopsy-proven diabetic kidney disease - A Pilot Study. EUCTR2021-001661-21-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001661-21 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	ICTRP WHO. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Lobeglitazone 0.5mg and Empagliflozin 25mg. NCT04869800 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04869800 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibitors Prophylaxis Against Post-contrast Acute Kidney Injury in Diabetic Kidney Disease?. NCT04853615 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04853615 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
171	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin/linagliptin on oxidative stress markers in chronic kidney patient with type 2 diabetes stage 3: A randomized, open label controlled trial. TCTR20210322002 [Internet]. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210322002 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
172	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin/linagliptin on albuminuria and urinary liver-type free fatty acid binding protein in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. TCTR20210317005 [Internet]. Adresse: https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210317005 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
173	ICTRP WHO. EUROBEAT Study. JPRN-jRCTs051200147 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051200147 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
174	ICTRP WHO. Empagliflozin and salt restriction in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. ACTRN12621000152820 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12621000152820.aspx . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
175	ICTRP WHO. Exploratory study on the protective effect of Empagliflozin on diabetic kidney disease: a randomized controlled trial.. ChiCTR2000036701 [Internet]. Adresse: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=59840 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. iSGLT2 in Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing CABG Extracorporeal On-Pump. NCT04523064 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04523064 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
177	ICTRP WHO. Comparison the Effect of Empagliflozin and Linagliptin on the Albuminuria of diabetic patients. IRCT20200722048176N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/49846 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
178	ICTRP WHO. Effects of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia. NCT04447911 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447911 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. Role of Empagliflozin in Patients with Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes Mellitus. JPRN-UMIN000040347 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046042 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
180	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin in diabetes treatment. IRCT20191126045505N1 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/44017 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
181	ICTRP WHO. Effect of SGLT2 Inhibition on OCT-A Parameters in Diabetic CKD. NCT04215445 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215445 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
182	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibitors in Glomerular Hyperfiltration. NCT04143581 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04143581 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	ICTRP WHO. Renohemodynamic Effects of Combined empagliflozin and LosARTan. NCT04238702 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04238702 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
184	ICTRP WHO. Exploratory study on the protective effect of Empagliflozin for diabetic kidney disease. ChiCTR1900025788 [Internet]. Adresse: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42430 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. NCT04061200 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04061200 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
186	ICTRP WHO. 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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. ?Effect of Empagliflozin in ?heart failure preserved ejection fraction. IRCT20190122042450N2 [Internet]. Adresse: http://en.irct.ir/trial/38874 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. Metabolic Effects of the SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin in Patients With Diabetic Nephropathy (MEDiaN). NCT03933956 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03933956 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin on urine output and renal function in patients with acute heart failure. EUCTR2018-003692-35-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003692-35 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	ICTRP WHO. Cardiovascular effects of empagliflozin in diabetes mellitus. ISRCTN82391603 [Internet]. Adresse: https://www.isrctn.com/ISRCTN82391603 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Endogenous Glucose Production in End Stage Renal Disease(ESRD).. NCT03713190 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713190 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
192	ICTRP WHO. The RECEDE-CHF Trial. EUCTR2016-003968-39-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003968-39 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
193	ICTRP WHO. Studying effects of medication (empagliflozin) in diabetes (or at risk of diabetes) and heart failure. EUCTR2016-003719-37-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003719-37 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
194	ICTRP WHO. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). NCT03504566 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03504566 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
195	ICTRP WHO. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects. NCT03485092 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485092 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. The preventive effect of improving high filtration in subclinical stage on diabetic nephropathy: a prospective, multicenter cohort study. ChiCTR1800014345 [Internet]. Adresse: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23203 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	ICTRP WHO. Clinical trial to assess the inflammatory and renal parameters in patients with diabetes mellitus type 2 in treatment with empagliflozine. EUCTR2017-003779-75-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003779-75 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
198	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03226457 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
199	ICTRP WHO. Empagliflozin in Early Diabetic Kidney Disease. NCT03173963 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03173963 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
200	ICTRP WHO. A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes. EUCTR2015-005691-26-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
201	ICTRP WHO. A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes. EUCTR2017-001977-18-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
202	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin on the sympathetic nervous system in people with type 2 diabetes.. ACTRN12617000490370 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000490370.aspx . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
203	ICTRP WHO. Empagliflozin and Renal Oxygenation in Healthy Volunteers. NCT03093103 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093103 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
204	ICTRP WHO. Empagliflozin in Renal Transplant Recipients. NCT03157414 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157414 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
205	ICTRP WHO. EMPRA (EMPagliflozin and RAs in Kidney Disease). NCT03078101 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03078101 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
206	ICTRP WHO. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027960 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
207	ICTRP WHO. Characterization of Renin-Angiotensin-System at patients with Empagliflozin therapy and Angiotensin-converting enzyme inhibition.. EUCTR2016-002935-14-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002935-14 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
208	ICTRP WHO. Post-authorisation Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes to Assess the Risk of Liver Injury, Kidney Injury, Urinary Tract and Genital Infections, and Diabetic Ketoacidosis in Patients Treated With Empagliflozin, Compared to DPP-4 Inhibitors. NCT02864914 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864914 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
209	ICTRP WHO. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. NTR5603 [Internet]. Adresse: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/26322 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
210	ICTRP WHO. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. NTR5602 [Internet]. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1,

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28509 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	Patientenpopulation nicht erfüllt
211	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment. NCT01907113 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01907113 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	ICTRP WHO. Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01581658 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01581658 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. CTRI/2011/091/000060 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2581 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
214	ICTRP WHO. Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment. EUCTR2009-016179-31-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
215	EU-CTR. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 2.... 2014-005256-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005256-26 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
216	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	EU-CTR. A parallel-group treatment, Phase 2, double-blind, three-arm study to assess efficacy and safety of finerenone plus empagliflozin compared with either finerenone or empagliflozin in participants wi.... 2021-003037-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003037-11 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
218	EU-CTR. 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-	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2017-002695-45. Aufgerufen am: 28.06.2023.	
219	EU-CTR. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 5.... 2014-001922-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001922-14 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
220	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
221	EU-CTR. Feasibility of Aggressive Albuminuria Reduction in Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy - A Pilot Study. 2021-001661-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001661-21 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
222	EU-CTR. Randomised, double-blind, placebo-controlled and parallel dose group trial to investigate efficacy and safety of multiple doses of oral BI 690517 over 14 weeks, alone and in combination with empagl.... 2021-001434-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001434-19 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
223	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
224	EU-CTR. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in 2009-016178-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	EU-CTR. 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-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2019-002202-43. Aufgerufen am: 28.06.2023.	
226	EU-CTR. Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation. 2014-003053-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003053-34 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
227	EU-CTR. A PHASE II, RANDOMIZED, CROSS-OVER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE CENTER STUDY OF THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN, A SGLT-2 INHIBITOR, ON ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION AND PLASMA GLUCAGON LE.... 2016-002268-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002268-15 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
228	EU-CTR. A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10.... 2011-004354-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004354-25 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
229	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
230	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
231	EU-CTR. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.... 2009-016179-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
232	EU-CTR. Effect of Empagliflozin and Semaglutide on Cardio-Renal Target Organ Damage in patients with type 2 diabetes â€œ A randomized Trial. 2019-000781-38 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000781-38 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	
233	EU-CTR. Effect of empagliflozin on the renin-angiotensin system in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes. 2016-002935-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002935-14 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
234	EU-CTR. Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (Empire Prevent): A randomized controlled trial. 2020-005317-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005317-40 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
235	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
236	EU-CTR. The impact of Empagliflozin on Left atrial Volume and the feasibility of using Fitbit and mHealth to prescribe Exercise in non-diabetic Pre- Heart Failure (ELIVE pre-HF Study). 2022-002650-48 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002650-48 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
237	EU-CTR. Renal effects of treatment with Empagliflozin alone or in combination with Semaglutide in patients with type 2 diabetes and albuminuria - A double blinded, randomised, placebo controlled, parallel.... 2019-003175-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003175-19 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
238	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
239	EU-CTR. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Frac.... 2016-002278-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2016-002278-11. Aufgerufen am: 28.06.2023.	
240	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	EU-CTR. A randomized, double-blind, parallel-group, 2-treatment multiple dose study to assess the intestinal, metabolic and cardiovascular effects of an 8 weeks treatment with sotagliflozin QD as compared 2017-002309-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002309-36 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
242	EU-CTR. The Effect of Empagliflozin on Cardiac and Kidney Metabolism in Persons with Type 2 Diabetes. 2017-001779-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001779-22 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
243	EU-CTR. Randomized clinical trial to assess the impact of treatment with empagliflozine on systemic inflammatory and renal parameters in patients with Diabetes Mellitus type 2 and ischemic heart disease.. 2017-003779-75 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003779-75 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
244	EU-CTR. A single-center, prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over mechanistic intervention study to investigate the effect of empagliflozin on kidney function in people with ei.... 2020-000165-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000165-16 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
245	EU-CTR. Empagliflozin and dapagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure (EMPATHY) – a phase III trial. 2020-003497-48 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003497-48 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
246	EU-CTR. A randomized, controlled, multicentre trial regarding the safety and feasibility of treatment with empagliflozin compared with NPH insulin treatment in patients with newly onset diabetes following 2018-002640-82 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002640-82 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
247	EU-CTR. The effects of SGLT2-inhibition in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones. 2019-004447-80 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004447-80 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	EU-CTR. The effects of SGLT2-inhibition in patients with non-diabetic chronic kidney disease on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones. 2019-004467-50 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004467-50 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu / A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
249	EU-CTR. Impact of empagliflozin on left ventricular functions: a single center, phase III, randomized, open-label, active treatment-controlled, parallel study in patients with type 2 diabetes and normal le.... 2016-002225-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002225-10 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
250	EU-CTR. Effects of SGLT-2 Inhibitor on Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in Type 2 DM Patients at high cardiovascular risk: The SIMPLe Randomized Clinical Trial. 2016-003743-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003743-10 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
251	EU-CTR. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). 2017-001977-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
252	EU-CTR. 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: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
253	EU-CTR. The effects of SGLT2-inhibition in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones. 2019-004303-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004303-12 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt / A7, Publikationstyp trifft nicht zu
254	EU-CTR. Empower the Heart of Patients with Terminal Cancer using Cardiac Medicines Trial. 2021-006994-48 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2021-006994-48. Aufgerufen am: 28.06.2023.	
255	EU-CTR. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. 2015-005691-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
256	EU-CTR. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in diabetic patients with chronic heart failure.. 2016-003968-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003968-39 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
257	EU-CTR. A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy, 2017-001547-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
258	EU-CTR. Randomized, double blind, placebo controlled, multicenter pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. 2017-001679-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001679-22 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
259	EU-CTR. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. 2015-005113-73 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005113-73 . Aufgerufen am: 28.06.2023.	A6, Studiendauer 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 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-KIDNEY

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung:</p> <p>Das Ziel der ereignisgesteuerten Studie EMPA-KIDNEY war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie (SoC) bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung mit dem Risiko einer Krankheitsprogression.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus dem Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod. Die drei ebenfalls konfirmatorisch getesteten Key secondary Endpunkte waren Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod, Zeit bis zum Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt) und Zeit bis zum adjudizierten Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p>Alle genannten Endpunkte waren Teil der hierarchischen Teststrategie (siehe Item 12a).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische, placebokontrollierte Studie EMPA-KIDNEY im Parallelgruppendesign verglich die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie (SoC) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und dem Risiko einer Krankheitsprogression.</p> <p>Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zum Zeitpunkt des Screenings unterzeichnet hatten, erhielten während einer acht bis zwölfwöchigen „Run-in-Phase“ Placebo-Tabletten in einem einfach verblindeten Studiendesign. Der Zweck der Run-in-Phase bestand darin, sicherzustellen, dass nur diejenigen, die die Studienbehandlung wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum hinweg fortsetzen werden, in die Studie aufgenommen werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und die Run-In Phase erfolgreich beendeten, wurden dann im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Empagliflozin und Placebo randomisiert. Follow-Up-Visiten waren 2 und 6 Monate nach der Randomisierung sowie anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende geplant.</p> <p>Eine Untergruppe von Patienten der Studie EMPA-KIDNEY wird noch mindestens 2 Jahre nach Ende des Studienzeitraums im Rahmen eines Post-Trial Follow-Up weiterbeobachtet. Daten, die im Post-Trial Follow-Up erhoben werden, sind nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><u>Änderungen des Studienprotokolls</u></p> <p>Insgesamt fand eine globale Protokollrevision sowie lokale Änderungen (in den Ländern Japan, China und Malaysia) statt. Die wesentlichen Änderungen der Protokollrevision sind nachfolgend zusammengefasst. Zu den detaillierten Änderungen der globalen und lokalen Änderungen sei auf Appendix 16.1.1.2 des Studienberichts verwiesen.</p> <p><u>Globale Protokolländerung, 13. Januar 2020 (Genehmigung des IEC/IRB erforderlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Rekrutierungsziel wurde auf mindestens 6.000 Teilnehmer erhöht. • Ein weiterer Ausschluss von Patienten mit Typ-1-Diabetes wurde nach Einführung einer Obergrenze spezifiziert, da die geringe Zahl eingeschlossener Typ-1-Diabetes-Patienten keine konklusiven Schlüsse erwarten ließ. Sicherheitsbedenken hatten sich keine ergeben. • Die Unterteilung der Todesfälle kardiovaskulärer Ursache wurde präzisiert. Tertiäre Subgruppenanalysen wurden ausschließlich auf den primären Endpunkt beschränkt und Subgruppen von besonderem Interesse spezifiziert. <p><u>Änderungen im Statistischen Analyseplan</u></p> <p>Es wurden keine Änderungen im Statistischen Analyseplan verglichen mit den im Studienprotokoll beschriebenen statistischen Methoden vorgenommen. Für Klarstellungen und Ergänzungen im Statistischen Analyseplan sei auf den Studienbericht verwiesen (Abschnitt 9.8.2)</p> <p><u>Maßnahmen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie</u></p> <p>In Kanada, Deutschland, Malaysia, dem Vereinigten Königreich und den USA wurde das Screening vorübergehend eingestellt. Ein Stopp in Japan wurde aufgrund der örtlichen Gegebenheiten nicht für notwendig erachtet. Die Rekrutierung</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in China und Italien begann während der Pandemie. Für Ergänzungen bezüglich der COVID-19-Pandemie sei auf den Studienbericht verwiesen (Abschnitt 9.8.3).</p> <p><u>Änderungen an den geplanten Analysen nach Datenbanksperre</u></p> <p>Folgende Post-Hoc-Analysen wurden nach der Entblindung der hauptverantwortlichen Mitarbeiter durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen nach den UACR-Subgruppen <200 und ≥ 200 mg/g für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Demografische Daten und Baseline-Charakteristika ○ Primärer Endpunkt ○ Zeit bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder kardiovaskulärem Tod (sekundärer Endpunkt) <p>Zur Generierung von Evidenz bei der Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer UACR <200 mg/g.</p> • Analysen nach den eGFR-Subgruppen <20, 20 bis <30, 30 bis <45 und ≥ 45 ml/min/1,73 m² für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primärer Endpunkt ○ Zeit bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder kardiovaskulärem Tod (sekundärer Endpunkt) <p>Zur Generierung von Evidenz bei der Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR <20 ml/min/1,73 m².</p> • Analysen hinsichtlich der 3 Subgruppenmerkmalen von besonderem Interesse (a Diabetesstatus, b eGFR, c UACR, jeweils zu Studienbeginn) für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression (weiterer Endpunkt) <p>Zur Prüfung, ob der Nutzen für die Nieren in den wichtigsten Subgruppen für den Endpunkt ESKD konsistent ist und nicht nur von einer anhaltenden Abnahme der eGFR getrieben ist.</p> • Eine Progression der Albuminurie wurde definiert als die Eingruppierung in eine schwerere UACR-Kategorie bei Patienten mit normaler oder Mikroalbuminurie zu Studienbeginn. Analysen wurde bei Patienten mit einer Progression zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung und bei Patienten mit Progression zum Zeitpunkt der letzten Behandlung durchgeführt. Die Behandlungsgruppen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test verglichen. <p>Zur Prüfung der Wirksamkeit von Empagliflozin bezüglich des Surrogats UACR, welche mit Ergebnissen klinischer Studien bei Teilnehmern mit niedrigen UACR-Werten zu Studienbeginn assoziiert ist.</p> • Die relativen Unterschiede mit den dazugehörigen (95 %-)Konfidenzintervallen wurden zu allen geplanten Haupt- und Subgruppenanalysen des eGFR-Slopes über das Shared-Parameter-Model hinzugefügt. Relative Unterschiede wurden als Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der eGFR-Slope (als Anteil des Placebo-Slope) kalkuliert. <p>Zur Prüfung der Wirksamkeit der Empagliflozin auf den Surrogatendpunkt eGFR-Slope.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Patienten, bei denen bis zur letzten Nachuntersuchung ein Herzinfarkt diagnostiziert wurde. Zur weitergehenden Prüfung von Ereignissen mit Myokardinfarkt. • Auf Antrag der FDA wurde für den primären Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die auf die im Minimalisierungsprozess verwendeten Regionen (im Gegensatz zur tatsächlichen Region) basierte. <p>Für Ergänzungen sei auf den Studienbericht verwiesen (Abschnitt 9.8.4).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie</p> <p>Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit dem Risiko einer Krankheitsprogression durchgeführt.</p> <p>Wichtigste Zulassungskriterien für die Teilnahme an der Studie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Nur für Japan: Alter ≥ 20 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Nachgewiesene chronische Nierenerkrankung mit dem Risiko einer Krankheitsprogression. 3. Ein lokaler Prüfarzt bestätigte, dass der Patient weder Empagliflozin (oder einen anderen SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitor) benötigt, noch dass eine solche Behandlung ungeeignet ist. 4. Kein Vorliegen eines Ausschlusskriteriums. <p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten mussten einen Nachweis einer chronische Nierenerkrankung mit dem Risiko einer Krankheitsprogression haben. Der Nachweis basierte auf lokalen Laboruntersuchungen, die mindestens 3 Monate vor und zum Zeitpunkt des Screenings erhoben wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. CKD-EPI eGFR ≥ 20 bis < 45 ml/min/1,73 m²; oder b. CKD-EPI eGFR ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m² mit UACR ≥ 200 mg/g (oder Protein:Kreatinin Ratio ≥ 300 mg/g) <p>Die eGFR-Werte wurden anhand der CKD-EPI Kreatininformel der <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009</i> geschätzt.</p> <p>Die Anzahl der Teilnehmer mit oder ohne Diabetes mellitus sollte jeweils mindestens ein Drittel betragen und die Zahl der Teilnehmer mit einer eGFR > 45 ml/min/1,73m² auf etwa ein Drittel begrenzt werden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Derzeitige Behandlung mit SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitoren (gemäß Angaben des Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Diabetes mellitus Typ 2 und frühere atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Angina, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [einschließlich Amputationen unterer Extremitäten]) mit einer eGFR >60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings 3. Behandlung mit einer Kombination aus ACE-Hemmer und AT1-Antagonist oder direkter Renin-Inhibitoren in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist (gemäß Angaben des Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung) 4. Erhaltungsdialyse, funktionstüchtiges Nierentransplantat oder geplante Lebendspendertransplantation 5. Polyzystische Nierenerkrankung 6. Vorherige oder geplante bariatrische Operation 7. Ketoazidose in den letzten 5 Jahren 8. Symptomatische Hypotonie oder systolischer Blutdruck <90 oder >180 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings 9. ALT oder AST >3x ULN zum Zeitpunkt des Screenings 10. Überempfindlichkeit gegen Empagliflozin oder einen anderen SGLT2-Inhibitor 11. Jegliche intravenöse Immunsuppressionstherapie in den letzten 3 Monaten; oder Patienten, die derzeit >45 mg Prednisolon (oder Äquivalent) erhalten 12. Verwendung eines Prüfpräparats in den letzten 30 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings 13. Mangelnde Compliance hinsichtlich der Einhaltung von Klinikbesuchen oder der Einnahme von verordneten Medikamenten in der Vorgeschichte 14. Medizinische Vorgeschichte, die die Fähigkeit der Person einschränken könnte, die Studienbehandlungen für die Dauer der Studie einzunehmen (z. B. schwere Atemwegserkrankung, Krebs in der Vorgeschichte oder Anzeichen einer Ausbreitung innerhalb der letzten 4 Jahre, außer nicht-melanotischer Hautkrebs, oder Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der jüngeren Vorgeschichte) 15. Derzeitige Schwangerschaft, Stillzeit oder Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP), es sei denn, sie verwenden hochwirksame Verhütungsmittel (Details siehe Studienprotokoll). 16. Diabetes mellitus Typ 1 <p>Darüber hinaus wurden Patienten bei der Randomisierung ausgeschlossen, wenn diese:</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. sich nicht an die Run-in-Behandlung hielten; 18. nicht mehr bereit waren, randomisiert und mindestens 3 Jahre lang beobachtet zu werden; 19. von einem lokalen Prüfarzt als nicht geeignet für die Randomisierung erachtet wurden; oder 20. während des Run-in-Phase eine Ketoazidose, einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall, einen Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Harnwegsinfektion oder einer akuten Nierenverletzung erleiden.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Personen, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllen oder die ein oder mehrere Ausschlusskriterien erfüllen, konnten erneut untersucht werden und später für die Teilnahme herangezogen werden.</p>
<p>4b</p>	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</p>	<p>Internationale Studie mit 241 Zentren in den folgenden Ländern (zum Zeitpunkt des Screenings): Europa: Deutschland, Großbritannien, Italien Asien: China, Japan, Malaysia Nordamerika: Kanada, USA</p> <p>Der Sponsor Boehringer Ingelheim erhielt von folgenden Organisationen Unterstützung bei der Durchführung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford</u>: Initiierung, Durchführung, Auswertung und Publikation der Studie • <u>NDPH Wolfson Laboratories</u>: Zentrallabor für alle Länder, mit Ausnahme von China; Aufsicht über Wuxi Apptec. • <u>Elderbrook Solutions GmbH and Phastar</u>: Programmierung der statistischen Analysen • <u>Cognizant Technology Solutions GmbH</u>: Transfer der Verträglichkeitsberichte • <u>ClinTriCare GmbH & Co. KG</u>: TMF-Service • <u>Wuxi Apptec</u>: Zentrallabor in China • <u>ALMAC</u>: Verpackung, Etikettierung und Ausgabe der Studienmedikation
<p>5</p>	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Verabreichung</p> <p>Run-in-Phase Mit Beginn der Run-in-Phase erhielten die Patienten in einem einfach verblindeten Design Placebo (Filmtablette).</p> <p>Behandlungsphase Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Placebo (Filmtablette) einmal täglich zur oralen Einnahme.</p> <p>Begleittherapie Der Einsatz von Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen, die häufig im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung auftreten (z.B. renale Anämie, metabolische Azidose) lag im Ermessen des Hausarztes und musste im Einklang mit lokalen und internationalen Leitlinien stehen. Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte bedarfsgerecht verabreicht werden. Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten dokumentiert werden.</p> <p><i>Einschränkungen</i></p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Einnahme jeglicher SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1- und -2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig. Sofern es zum Einsatz nicht zulässiger Behandlungen während der Durchführung der Studie kam, konnte die Studienmedikation vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, während der gesamten Studie und bis 7 Tage nach Studienende eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Zielkriterien</p> <p><i>Kombinierter primärer Endpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als dauerhafte Dialyse oder Nierentransplantation [ESKD], adjudiziertem renalem Tod, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40%) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod (konfirmatorischer Endpunkt) <p>ESKD war definiert als Beginn einer dauerhaften Dialyse oder Erhalt eines Nierentransplantats</p> <p><i>Key secondary Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden Haupt-sekundären Endpunkte waren Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod • Zeit bis zum Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt) • Zeit bis zum adjudizierten Tod aus jeglicher Ursache <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden sekundären Endpunkte waren explorativ und nicht Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ESKD <p><i>Weitere Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden weiteren Endpunkte waren explorativ und im Studienprotokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum jeweiligen ersten Auftreten der folgenden Komponenten einer Progression der Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ ESKD, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder adjudizierter renaler Tod ○ anhaltende Reduktion der eGFR um ≥40% seit Randomisierung • Jährliche Änderung der eGFR, getrennt berechnet für die Zeiträume zwischen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbeginn und finaler Follow-Up-Visite

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 2-Monats-Visite und finaler Follow-Up-Visite • Zeit bis zum ersten Auftreten von ESKD oder adjudiziertem Tod aus jeglicher Ursache • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder adjudiziertem Tod aus jeglicher Ursache • Zeit bis zum Tod aus einer der folgenden adjudizierten Ursachenkategorie: <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiovaskulär: koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt oder andere koronare Erkrankung), andere Herzerkrankung, Schlaganfall, andere kardiovaskuläre Ursachen, vermutlich kardiovaskulär ○ nicht-kardiovaskulär: renal, Infektion, Krebs, andere medizinische, nicht-medizinische Ursachen • Zeit bis zum ersten Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse „MACE“ (definiert als Kombination von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder HHF) • Zeit bis zum Neuauftreten von Diabetes mellitus (definiert als klinisches Ereignis [UE im Zusammenhang mit Diabetes], Inanspruchnahme von glukosesenkender Behandlung oder HbA_{1c} ≥48 mmol/mol, zentral gemessen bei mindestens einer Visite) bei Patienten ohne Diabetes zu oder vor Studienbeginn, gesamt sowie getrennt für Patienten mit Normoglykämie (HbA_{1c} <39 mmol/mol zu Studienbeginn) und Prädiabetes (HbA_{1c} ≥39 bis <48 mmol/mol zu Studienbeginn) • Zeit bis zum ersten Auftreten selbstberichteter Gichtepisoden, definiert als MedDRA-PT „Gicht“, „Gichtarthritis“ oder „Gichtischer Tophus“ • Messung von Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) zu Studienbeginn, 2-Monats-, 18-Monats- und finaler Follow-Up-Visite • Messung von HbA_{1c} zu Studienbeginn, 2-Monats-, 18-Monats- und finale Follow-Up-Visite • Messung der eGFR zu jeder geplanten Visite während des Follow-Ups • Messung der eGFR 4 Wochen nach finaler Follow-Up-Visite überlebender Patienten aus dem Vereinigten Königreich • Messung von UACR 4 Wochen nach finaler Follow-Up-Visite überlebender Patienten aus dem Vereinigten Königreich • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf, gemessen anhand der EQ-5D-VAS <p>Folgende weitere Endpunkte waren im Statistischen Analyseplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als ESKD, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m², adjudizierter renaler Tod oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% im Vergleich zu Studienbeginn) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als ESKD, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m², adjudizierter renaler Tod oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥57% im Vergleich zu Studienbeginn (ca. einer Verdopplung des Serum-Kreatinins entsprechend) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als ESKD, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m², adjudizierter renaler Tod oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% im Vergleich zu Studienbeginn) • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung (definiert als ESKD, anhaltende Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m², adjudizierter renaler Tod oder anhaltende Reduktion der eGFR um ≥57% im Vergleich zu Studienbeginn (ca. einer Verdopplung des Serum-Kreatinins entsprechend) • Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF • Zeit bis zum Auftreten einer adjudizierten HHF (erstmalig und wiederholt) • Zeit bis zum ersten Auftreten von ESKD oder anhaltender Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m² • Zeit bis zum ersten Auftreten von ESKD • Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR <10 ml/min/1,73 m² <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • Spezifische UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Leberschaden ○ Ereignisse, die auf eine Ketoazidose hinweisen ○ Hypoglykämien ○ Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen ○ Urosepsis oder Pyelonephritis ○ Knochenbrüche ○ Maligne Tumore des Harntraktes ○ Volumenmangel ○ Akute Nierenschädigung, adjudiziert ○ Gicht ○ Hyperkaliämie • AESI, adjudiziert <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebererkrankung

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ketoazidose ○ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen <p><u>Zentrales Komitee für die Adjudizierung</u></p> <p>Ein verblindetes zentrales Komitee aus Ärzten, das beim zentralen Organisationskomitee angesiedelt oder von diesem beaufsichtigt wurde, war für die Adjudizierung von Tod sowie den Ereignissen HHF, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankung, Ketoazidose, Amputationen unterer Extremitäten, Genitalinfektionen und akute Nierenschädigung verantwortlich.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Ermittlung der Fallzahlen wurde eine relative Reduktion um 18% für den primären Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod) angenommen. Im Vergleich zur EMPA-REG-OUTCOME Studie, die ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus umfasste, wurde für die Studie EMPA-KIDNEY, die mindestens ein Drittel Patienten ohne Diabetes umfassen sollte, eine Halbierung der relativen Reduzierung beider Komponenten des primären Endpunkts erwartet. Die Studie EMPA-KIDNEY sollte ca. 6.000 Patienten randomisieren und fortgeführt werden, bis mindestens 1.070 Ereignisse des primären Endpunkts aufgetreten sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse wurde nach mindestens 150 ersten aufgetretenen Ereignissen von ESKD (zu diesem Zeitpunkt wurden ca. 60% der 1.070 geplanten ersten Ereignisse des primären Endpunkts erwartet) durchgeführt. Das für die Bewertung der Interimsanalyse zuständige Data Monitoring Committee (DMC) gab zu diesem Zeitpunkt die Empfehlung, die Studie aufgrund frühzeitiger Überlegenheit vorzeitig abzubrechen. Dafür mussten beide der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des primären Endpunktes unter Anwendung der Hwang, Shih und De Cani alpha-spending Funktion ($\gamma=-8$) zur Definition des erforderlichen zweiseitigen p Werts und des entsprechenden Hazard Ratio (Hazard Ratio von $<0,778$ mit einem zweiseitigen p-Wert von $<0,0017$), und • Reduktion des sekundären kombinierten Endpunktes aus Zeit bis zur ESKD oder kardiovaskulärem Tod auf mindestens das gleiche Hazard Ratio, welches für den primären Endpunkt beobachtet wurde (Hazard Ratio von $<0,778$ mit einem zweiseitigen p-Wert von $<0,05$). <p>Nach Erfüllung dieser Kriterien erfolgte die Analyse der Key secondary Endpunkte formell mittels Hochberg-Prozedur, wobei die familienspezifische Fehlerquote auf 3,0% kontrolliert wurde (gemäß der Hwang-Shih-DeCani Alpha-Spending-Funktion, $\gamma=0$).</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 624 (58 % von 1.070) Ereignissen des primären Endpunkts aufgrund von überlegener Wirksamkeit gemäß den prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig gestoppt. Finale Follow-Up-Visiten, einschließlich Erfassung des Nierenstatus und Blutentnahme für zentrale Kreatininanalysen, wurden nach der Interimsanalyse wie geplant durchgeführt und für die finale Analyse verwendet. Bis zur den finalen Follow-Up-Visiten im Juli 2022 waren 990 Ereignisse des primären Endpunkts erreicht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach erfolgreicher Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) und Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung, erfolgte die Randomisierung mittels IRT gemäß Randomisierungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeordnet. Die Zuteilung erfolgte verblindet und mit Hilfe einer computergenerierten Sequenz (Minimierungsprozess).</p> <p>Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region* (Nordamerika, Europa, Japan, andere Asien (China und Malaysia)) • Alter (<45, ≥45 bis <55, ≥55 bis <65, ≥65 bis <75, ≥75) • Geschlecht (männlich, weiblich) • bestehender Diabetes (ja, nein) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<30, ≥30 bis <45, ≥45 bis <60, ≥60 bis <75 und ≥75 ml/min/1,73 m²) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (<20, ≥20 bis <200, ≥200 bis <500, ≥500 bis <1000, ≥1000) <p>*Im Februar 2022 wurde ein Fehler im Minimierungsprozess festgestellt, der darauf hindeutete, dass die Minimierung nach Regionen seit Ende 2019 nicht mehr korrekt durchgeführt wurde. Aus diesem Grund wurde die tatsächliche Region, aus der die Teilnehmer randomisiert wurden, in den Hauptanalysemodellen verwendet und nicht die Region aus dem Minimierungsprozess. Alle anderen Faktoren (Alter, Geschlecht, Diabetes-Status, eGFR und UACR zum Zeitpunkt des Screenings) wurden wie geplant aus dem Minimierungsprozess angepasst. Diese Änderung wurde vor der DMC-Interimsanalyse (V4) vorgenommen und dokumentiert.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Dank dieses Verfahrens war die Verblindung aller relevanten Beteiligten hinsichtlich der Zuteilung in die beiden Studienarme gesichert.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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 University of Oxford. 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 in jedem klinischen Zentrum lokal durch den jeweiligen lokalen hauptverantwortlichen Prüfarzt (<i>Local Lead Investigator</i>) und Forschungs Koordinator (<i>LCC Research Coordinator [LRC]</i>).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfarzte 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 unabhängige DMC erhielt 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 Key secondary Endpunkte angewendet. Die Analyse für den primären Endpunkt wurde mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,0017$ (zweiseitig) durchgeführt. Da der primäre Endpunkt signifikant war, wurden die Key secondary Endpunkte mittels Hochberg-Prozedur, beginnend mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,0290$ (zweiseitig) analysiert. Die Signifikanzniveaus wurden basierend auf der Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts bei der Interimsanalyse prädefiniert.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse des primären Endpunkts: <i>Zeit bis zum ersten Auftreten einer Progression der Nierenerkrankung oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod (confirmatorischer Endpunkt)</i></p> <p>Die primäre Analyse war eine Cox-Regression mit folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung • Region (Nordamerika, Europa, Japan, anderes Asien (China und Malaysia)) • Alter (<45, ≥45 bis <55, ≥55 bis <65, ≥65 bis <75, ≥75) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Diabetes (ja, nein) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<30, ≥30 bis <45, ≥45 bis <60, ≥60 bis <75 und ≥75 ml/min/1,73 m²) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (<20, ≥20 bis <200, ≥200 bis <500, ≥500 bis <1000, ≥1000) <p>Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem die Patienten ereignisfrei waren.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (1): Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod</i></p> <p>Die Primäranalyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod wurde wie für den primären Endpunkt berechnet. Nicht berücksichtigt wurden nicht-tödliche interkurrente Ereignisse und die hypothetische Abwesenheit von Tod aus jeglicher Ursache. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip.</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (2): Zeit bis zum Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt)</i></p> <p>Die Primäranalyse wurde mittels Joint-Frailty-Model berechnet, welche die Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung und Tod aus jeglicher Ursache berücksichtigt. Nicht berücksichtigt wurden nicht-hospitalisierte nicht-tödliche interkurrente Ereignisse und die hypothetische Abwesenheit von Tod aus jeglicher Ursache. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip.</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (3): Zeit bis zum adjudizierten Tod aus jeglicher Ursache</i></p> <p>Die Primäranalyse wurde wie für den primären Endpunkt berechnet. Nicht berücksichtigt wurden nicht-tödliche interkurrente Ereignisse. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip.</p> <p>Die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ und wurden im Allgemeinen wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-to-Event Endpunkte → analog Primäranalyse des primären Endpunkts • Endpunkte mit wiederholten Ereignissen → analog Primäranalyse des zweiten Key secondary Endpunkts • Kontinuierliche Endpunkte → MMRM-Analyse

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kategoriale Endpunkte → deskriptiv
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Für den primären Endpunkt sowie für die drei Key secondary Endpunkte wurden neben Sensitivitätsanalysen auch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetesstatus zu Studienbeginn: nein vs. ja • eGFR (CKD-EPI)_{cr} [ml/min/1,73m²] zu Studienbeginn: <30 vs. ≥30 bis <45 vs. ≥45 • UACR zu Studienbeginn (mg/g): normal (<30) vs. Mikroalbuminurie (30 bis ≤300) vs. Makroalbuminurie (>300) <p>Für den primären Endpunkt wurden zusätzlich Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahre): <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Region: Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. andere Asien (China und Malaysia) • Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere einschließlich gemischt • systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <130 vs. ≥130 bis <145 vs. ≥145 • systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <130 vs. ≥130 • diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <75 vs. ≥75 bis <85 vs. ≥85 • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <25 vs. ≥25 bis <30 vs. ≥30 • kardiovaskuläre Vorerkrankung: nein vs. ja • Herzinsuffizienz in der Anamnese: nein vs. ja • periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese: nein vs. ja • Nierenerkrankung in der Anamnese: diabetische Nierenerkrankung vs. glomeruläre Erkrankung vs. hypertensive/renovaskuläre Erkrankung vs. Andere/Unbekannt • HbA_{1c} zu Studienbeginn (mmol/mol): <39 vs. ≥39 bis <48 vs. ≥48 • KDIGO-Risikokategorie zu Studienbeginn: niedrig, moderat oder hoch vs. sehr hoch • NT-proBNP zu Studienbeginn (pg/ml): <110 vs. ≥110 bis <330 vs. ≥330 • Hämatokrit zu Studienbeginn (%): <37 vs. ≥37 bis <41 vs. ≥41 • Therapie mit RAAS-Hemmern zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit Betablockern zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit Diuretika zu Studienbeginn: nein vs. ja <p>Zusätzlich wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahre): <60 Jahre vs. ≥60 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre • Alter (Jahre): <50 Jahre vs. ≥50 bis <65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<ul style="list-style-type: none"> • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30 • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <25 vs. ≥25 • Diabetesstatus zu Studienbeginn: Typ 1 Diabetes mellitus vs. Typ 2 Diabetes mellitus vs. Andere/Unbekannt vs. nicht-Diabetes • Zeit seit Diagnose des Diabetes mellitus: ≤1 Jahr vs. >1 bis ≤ 5 Jahre vs. > 5 bis ≤10 Jahre vs. >10 Jahre • eGFR (CKD-EPI)_{cr} [ml/min/1,73m²] zu Studienbeginn: <30 vs. ≥30 bis <45 vs. ≥45 bis <60 vs. ≥60 • UACR zu Studienbeginn (mg/g): <200 vs. ≥200 														
Resultate																
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)															
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="674 687 1093 724"></th> <th data-bbox="1093 687 1512 724" style="text-align: center;">Empagliflozin</th> <th data-bbox="1512 687 1930 724" style="text-align: center;">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="674 724 1093 767">a)</td> <td data-bbox="1093 724 1512 767" style="text-align: center;">3.304</td> <td data-bbox="1512 724 1930 767" style="text-align: center;">3.305</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 767 1093 810">b)</td> <td data-bbox="1093 767 1512 810" style="text-align: center;">3.304</td> <td data-bbox="1512 767 1930 810" style="text-align: center;">3.305</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 810 1093 853">c)</td> <td data-bbox="1093 810 1512 853" style="text-align: center;">3.304</td> <td data-bbox="1512 810 1930 853" style="text-align: center;">3.305</td> </tr> </tbody> </table>				Empagliflozin	Placebo	a)	3.304	3.305	b)	3.304	3.305	c)	3.304	3.305
	Empagliflozin	Placebo														
a)	3.304	3.305														
b)	3.304	3.305														
c)	3.304	3.305														
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm weiter unten. Hauptgründe für das Zurückziehen der Einverständniserklärung während der Run-in-Phase waren unzulässige Laborwerte und administrative Probleme.														
14	Aufnahme / Rekrutierung															

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 01. Februar 2019 bis zum 05. Juli 2022 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 624 (58 % von 1.070) Ereignissen des primären Endpunkts aufgrund von überlegener Wirksamkeit gemäß den prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig gestoppt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

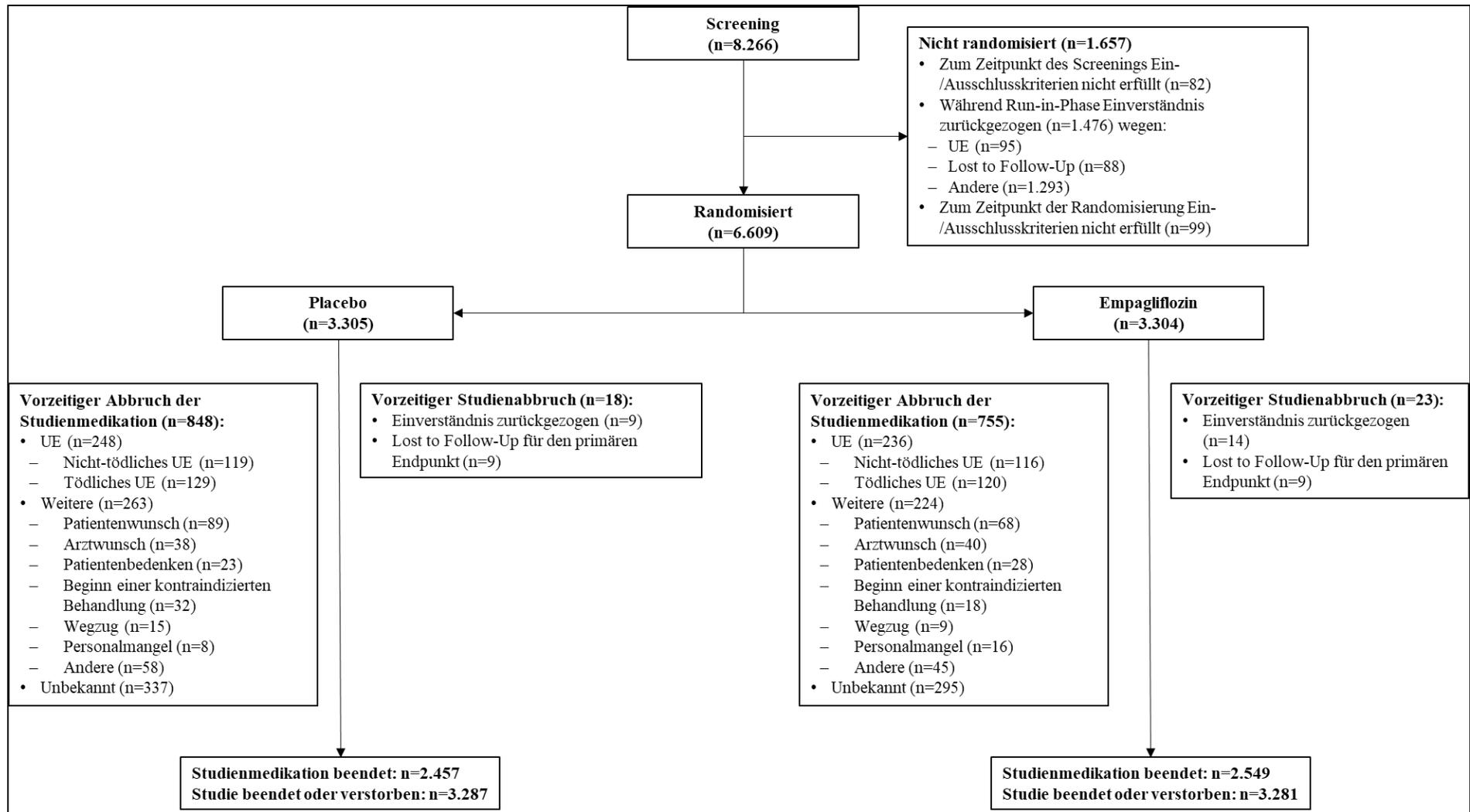


Abbildung 83: Patientenfluss gemäß CONSORT - Studie EMPA-KIDNEY

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

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-REG OUTCOME

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit der beiden gepoolten Empagliflozin-Dosierungen (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich mit Placebo im Hinblick auf das erste Auftreten eines durch Adjudizierung bestätigten Ereignisses des primären kombinierten Endpunkts Major Adverse Cardiovascular Event-3 (MACE-3) bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu zeigen. Der kombinierte Endpunkt MACE-3 umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Schlaganfall und nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Diesem Ziel dient auch die Analyse des zentralen sekundären Endpunkts Major Adverse Cardiovascular Event-4 (MACE-4), welcher in dieser Studie kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Schlaganfall, nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris umfasst.</p> <p>Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte entweder als Monotherapie oder als Zusatztherapie zur bestehenden Medikation (Standard of Care) mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei T2DM-Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle.</p> <p>Zudem wurden im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von 10 mg und 25 mg Empagliflozin überprüft.</p> <p>Es erfolgte keine Stratifizierung in Bezug auf die Hintergrundbehandlung.</p> <p>Im Rahmen eines hierarchischen Testverfahrens wurden die folgenden Hypothesen für das Treated Set (TS) getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 2. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses 3. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 4. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo).

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es vier globale Protokolländerungen, die jeweils zu Protokollrevisionen führten, und neun lokale Änderungen (in den Ländern Kanada, Frankreich, Japan, Indien, Peru, Portugal und Südafrika). Die Protokolländerungen beinhalten die Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Messzeitpunkte, der statistischen Analysen und Zwischenanalysen sowie die Spezifizierung der Endpunkte. Außerdem wurde die Nachbeobachtungsphase auf 30 Tage verlängert. Zu den detaillierten Änderungen sei auf den Studienbericht verwiesen [144].
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit T2DM-Diagnose vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Männliche und weibliche Patienten mit Diät und Bewegung, die vor Studienbeginn keine medikamentöse Therapie erhielten oder mit einer beliebigen antidiabetischen Therapie vorbehandelt waren (für Japan ohne Pioglitazon). Die antidiabetische Therapie musste vor der Randomisierung für mindestens 12 Wochen unverändert gewesen sein. Wenn Insulin Bestandteil der Hintergrundtherapie war, durfte dessen Tagesdosis in den 12 Wochen vor Randomisierung um nicht mehr als 10 % vom Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung abweichen. • HbA_{1c} ≥7,0 % und ≤10,0 % bei Patienten mit bestehender Hintergrundtherapie oder HbA_{1c} von ≥7,0 % und ≤9,0 % für therapie-naive Patienten beim Screening (Visite 1) • Alter ≥18 Jahre (Japan: ≥20 Jahre; Indien: ≥18 Jahre und ≤65 Jahre) • BMI ≤45 kg/m² beim Screening (Visite 1) • Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung beim Screening (Visite Unterzeichnete, datierte, schriftliche Einwilligung musste vor der Visite 1 (Screening)-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung lokal gültigen Gesetzgebung ist. • Zusätzlich zu den genannten Kriterien mussten die Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, d.h. sie mussten mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens zwei Monate vor der schriftlichen Einwilligung) - Nachweis einer koronaren Mehrgefäßerkrankung in mindestens zwei großen Koronararterien, unabhängig vom Revaskularisierungsstatus, d. h. <ul style="list-style-type: none"> a) Bestehen einer signifikanten Stenose in mindestens zwei großen Koronararterien (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers um mindestens 50 % mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie) b) oder eine vorhergehende Revaskularisierung (perkutane transluminale Koronarangioplastie mit oder ohne Setzen eines Stents oder Legen eines Koronararterien-Bypasses) in mindestens zwei großen Koronararterien vor mindestens zwei Monaten c) oder die Kombination einer vorhergehenden Revaskularisierung einer großen Koronararterie

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor mindestens zwei Monaten (perkutane transluminale Koronarangioplastie mit oder ohne Setzen eines Stents oder Legen eines Koronararterien-Bypasses) und das Vorliegen einer signifikanten Stenose in einer weiteren großen Koronararterie (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers um mindestens 50 % mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie).</p> <p>Anmerkung: Dabei wird eine den Hauptstamm der linken Koronararterie betreffende Erkrankung als Erkrankung von zwei Gefäßen, d. h. als koronare Mehrgefäßerkrankung, betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis der Erkrankung eines Gefäßes der Koronararterien mit <ul style="list-style-type: none"> a) Bestehen einer signifikanten Stenose in einer Koronararterie (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers um mindestens 50 % mit bildgebenden Verfahren) bei Patienten, die nachfolgend nicht erfolgreich revaskularisiert wurden (gemessen mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie) b) und mindestens eine der folgenden Bedingungen (entweder i oder ii): <ul style="list-style-type: none"> i. ein positiver nicht-invasiver Stresstest, bestätigt durch <ul style="list-style-type: none"> ○ Positiven Belastungstest bei Patienten ohne einen kompletten Linksschenkelblock, Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder einem durch einen Schrittmacher unterstützten ventrikulären Rhythmus oder ○ Positive Stressechokardiographie, die abnormale regionale systolische Herzwandbewegungen zeigt, oder ○ Positiven szintigraphischen Test, der eine stressinduzierte Ischämie zeigt, d. h. die Entwicklung von transienten Störungen der Perfusion während der Myokardszintigraphie ii. oder Patienten mit einer dokumentierten Diagnose einer instabilen Angina pectoris, die innerhalb von zwölf Monaten vor der Studie aus dem Krankenhaus entlassen wurden - Letzte Episode einer instabilen Angina pectoris mit Nachweis einer Mehrgefäß- oder Einzelgefäß-Erkrankung (wie oben beschrieben) mindestens zwei Monate vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligung - Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte (mindestens zwei Monate vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligung) - Bestehen einer peripheren arteriellen Gefäßerkrankung (symptomatisch oder asymptomatisch), die durch zumindest eines der folgenden Ereignisse dokumentiert ist: frühere Angioplastie einer Gliedmaße, Stent oder Bypass-Operation, frühere Gliedmaßen- oder Fußamputation aufgrund von Minderperfusion, angiografischer Nachweis einer signifikanten (>50 %) Stenose einer peripheren Arterie in mindestens einer Gliedmaße, Nachweis einer signifikanten (>50 % oder als hämodynamisch signifikant bezeichnet) Stenose einer peripheren Arterie in mindestens einer Gliedmaße mit einem nicht-invasiven Verfahren; oder Knöchel-Arm-Index von <0,9 in mindestens einer Gliedmaße.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Run-in-Phase mit Placebo unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach nächtlichem Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung, die nicht am gleichen Tag stattfand • Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert als Serumspiegel der SGOT, SGPT oder alkalischen Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs beim Screening oder während der Run-in-Phase • Geplante Herzoperation oder Angioplastie in den letzten drei Monaten • Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min (schwere Nierenfunktionseinschränkung, durch MDRD-Formel ermittelt), beim Screening oder während der Run-in-Phase • Bariatrischer Eingriff innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Operationen, die eine chronische Malabsorption hervorrufen können • Blutbildstörungen oder jegliche Erkrankung, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursacht (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) und/oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Kontraindikation hinsichtlich Hintergrundtherapie gemäß der lokalen Fachinformation • Behandlung mit Anti-Adipositas-Medikamenten drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen zum Zeitpunkt des Screenings, die zu einem instabilen Körpergewicht führen • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung sowie jegliche andere unkontrollierte endokrine Störung, außer T2DM • Frauen in der Prämenopause (letzte Menstruation vor bis zu einem Jahr vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung), die stillend, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen und die nicht zu regelmäßigen Schwangerschaftstests während der Studie bereit sind. Anerkannte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, Applikation von Kontrazeptiva über Pflaster (transdermal), intrauterine Pessare/Systeme, orale Einnahme, implantierte Präparate oder Injektion, sexuelle Abstinenz (soweit durch die lokalen Behörden zugelassen), Methode der Doppelbarriere und Vasektomie des Partners. • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung, sofern die Möglichkeit einer Interferenz mit der Studienteilnahme bestand oder jeder andere anhaltende Zustand, der zu einer verminderten Compliance bezüglich Studienteilnahme oder Medikationseinnahme führt. • Einnahme einer Studienmedikation im Rahmen einer anderen Studie oder Teilnahme an einer anderen Studie (Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase) innerhalb der letzten 30 Tage vor der Einnahme der Studienmedikation in dieser Studie. • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Studienteilnahme

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<p>gefährden könnte (für Kanada: dies beinhaltet eine akute oder innerhalb von zwei Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligung bestehende urogenitale Infektion).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) innerhalb von zwei Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung <p>Für Südafrika: unkontrollierte Hypertonie (Patienten mit einem Blutdruck von >160/100 mmHg beim Screening)</p>																					
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multinationale, multizentrische Studie mit 607 Studienzentren in 42 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Hong Kong, Ungarn, Indien, Indonesien, Israel, Italien, Japan, Korea, Malaysia, Mexico, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Südafrika, Spanien, Sri Lanka, Taiwan, Thailand, Ukraine, UK und die USA)</p> <p>Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).</p>																					
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Offene Placebo-Run-in-Phase für zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 104 bis 242 Wochen.</p> <p>Die Hintergrundmedikation musste für die ersten zwölf Wochen nach Randomisierung unverändert bleiben, es sei denn eine Veränderung war medizinisch notwendig. Rescue-Medikation konnte verordnet werden, falls notwendig. Nach Woche 12 waren Anpassungen der Hintergrundmedikation im Ermessen des Arztes möglich.</p> <p>Behandlung mit Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. Zusätzlich Einnahme einer Placebo-Tablette zum gleichen Zeitpunkt bei jedem der drei Behandlungsarme (Double-Dummy-Design).</p>																					
6	Zielkriterien																						
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" data-bbox="775 1029 1473 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="775 1029 922 1109">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="922 1029 1173 1109">Studienwoche</th> <th data-bbox="1173 1029 1473 1109">Tage ab Randomisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="775 1109 922 1157">1</td> <td data-bbox="922 1109 1173 1157">-3 (Screening)</td> <td data-bbox="1173 1109 1473 1157">-21±7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1157 922 1204">2</td> <td data-bbox="922 1157 1173 1204">-2 (Placebo-Run-in)</td> <td data-bbox="1173 1157 1473 1204">-14±7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1204 922 1252">3</td> <td data-bbox="922 1204 1173 1252"></td> <td data-bbox="1173 1204 1473 1252">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1252 922 1300">4</td> <td data-bbox="922 1252 1173 1300">4</td> <td data-bbox="1173 1252 1473 1300">28±7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1300 922 1348">5</td> <td data-bbox="922 1300 1173 1348">8</td> <td data-bbox="1173 1300 1473 1348">56±7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 1348 922 1396">6</td> <td data-bbox="922 1348 1173 1396">12</td> <td data-bbox="1173 1348 1473 1396">84±7</td> </tr> </tbody> </table>	Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung	1	-3 (Screening)	-21±7	2	-2 (Placebo-Run-in)	-14±7	3		1	4	4	28±7	5	8	56±7	6	12	84±7
Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung																					
1	-3 (Screening)	-21±7																					
2	-2 (Placebo-Run-in)	-14±7																					
3		1																					
4	4	28±7																					
5	8	56±7																					
6	12	84±7																					

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		7	16	112±7
		8	28	196±7
		9	40	280±7
		10	52	364±7
		(…)	Alle 14 Wochen nach Visite 10 bis zur letzten Visite	
		Letzte Visite	Visite zum Studienende (Beginn Follow-Up)	
		Follow-Up-Untersuchung	30 Tage nach letzter Visite	
		<u>Primärer Endpunkt</u>		
		Zeit bis zum ersten adjudizierten Auftreten eines der drei Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (MACE-3): kardiovaskulärer Tod (inklusive tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Myokardinfarkt (exklusive stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall		
		<u>Zentraler sekundärer Endpunkt</u>		
		Zeit bis zum ersten adjudizierten Auftreten eines der vier Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (MACE-4): kardiovaskulärer Tod (inkl. tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris		
		<u>Weitere sekundäre Endpunkte</u>		
		Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von		
		<ul style="list-style-type: none"> • Stiller Myokardinfarkt (festgestellt mit Hilfe des EKGs anhand der Q- und R-Zacken und Ableitungen) • Hospitalisierung aufgrund adjudizierter Herzinsuffizienz • Neuauftreten einer Albuminurie, definiert als Albumin/Kreatinin-Quotient (UACR) ≥30 mg/g • Neuauftreten einer Makroalbuminurie, definiert als UACR >300 mg/g • Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Beginn einer Netzhaut-Photokoagulation 		

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Glaskörper-Blutung - Diabetes-bedingte Blindheit oder - Neuauftretende oder sich verschlechternde Nephropathie, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a) Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder b) Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels zusammen mit einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² oder c) Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie oder d) Tod aufgrund renalen Erkrankung <p><u>Weitere kardiovaskuläre Endpunkte:</u> Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt) • Gesamtmortalität • Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich) • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Koronare Revaskularisierung • Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) • Nicht-tödlicher Schlaganfall • TIA • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (außer Schlaganfall) • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod durch Herzinsuffizienz <p>Und zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall • Vom Studienuntersucher berichteter kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall • Herzinsuffizienz (basierend auf der engen standardisierten MedDRA-Abfragedefinition von Herzinsuffizienz) • Schwere Herzinsuffizienz (basierend auf der engen standardisierten MedDRA-Abfragedefinition von Herzinsuffizienz) <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Werts von Baseline zu Woche 12, 28, 40, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 und 206 • Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Baseline zu Woche 4, 12, 28, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136,

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>150, 164, 178, 192 und 206</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Gewichts von Baseline zu Woche 12, 28, 52, 108, 164 und 220 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline zu Woche 12, 28, 52, 108, 164 und 220 • Änderung des Blutdrucks von Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 und 206 • In der Subgruppe der Patienten des Treated Set (TS) mit einem DBP ≥ 90 mmHg und der Subgruppe mit Patienten des TS mit einem SBP ≥ 140 mmHg und/oder einem DBP ≥ 90 mmHg wurden zusätzlich die Veränderungen des SBP und des DBP untersucht (von Baseline zu jeder geplanten Woche; von Baseline zur Follow-Up-Untersuchung; vom letzten Wert unter Therapie zur Follow-Up-Untersuchung; und von Baseline zum letzten Wert unter Therapie). • In der Subgruppe der Patienten des TS mit einem DBP ≥ 90 mmHg wurden folgende Endpunkte zusätzlich analysiert: <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten einer DBP-Reduktion von ≥ 2 mmHg von Baseline zur Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 - Auftreten eines DBP < 90 mmHg zur Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 • Erreichen des Zielblutdrucks, definiert als binärer Endpunkt (SBP < 130 mmHg und DBP < 80 mmHg vs. nicht), zu Woche 4, 8, 12, 52 und 94 • In der Subgruppe der Patienten mit einem SBP ≥ 140 mmHg und/oder einem DBP ≥ 90 mmHg: Auftreten eines kontrollierten Blutdrucks (SBP < 140 mmHg und DBP < 90 mmHg) zu Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 • Änderung hinsichtlich des Erreichens des kombinierten Endpunkts aus <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c}-Reduktion $\geq 0,5$ % - Verringerung des systolischen Blutdrucks (SBP) > 3 mmHg - Verringerung des Körpergewichts von > 2 % zu Woche 12 und 52 <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelne Komponenten des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts (wie oben definiert) • Neuauftreten einer Albuminurie oder diabetes-bedingter Augenkomplikationen • Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt und kardiovaskulärer Tod • Neuauftretende oder sich verschlechternde Nephropathie und kardiovaskulärer Tod • Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels zusammen mit einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² <p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der eGFR

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des UACR • Auftreten und Zeit bis zur ersten anhaltenden Normoalbuminurie (UACR <30 mg/g) bei Patienten mit Mikroalbuminurie bei Baseline-Untersuchung • Anhaltende Normo- oder Mikroalbuminurie (UACR ≤300 mg/g) bei Patienten mit Makroalbuminurie bei Baseline-Untersuchung • Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE während der Behandlungsphase und den daran anschließenden 7 Tagen • Hypoglykämische Ereignisse während der Behandlungsphase und in den daran anschließenden sieben Tagen • UE von besonderem Interesse (Hypoglykämische Ereignisse, eingeschränkte Nierenfunktion, Leberschäden, Leberenzymveränderungen, Harnwegsinfekte, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse, diabetische Ketoazidose) während der Behandlungsphase und in den daran anschließenden 7 Tagen • Veränderungen in den klinischen Laborwerten zu Baseline • Veränderung des Lipid-Profiles (bestehend aus: Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Verhältnis von LDL/HDL, Nicht-HDL-Cholesterin, Triglyceride) zu Baseline • Veränderungen der Vitalparameter (SBP, DBP und Herzfrequenz) zu Baseline • EKG-spezifische Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des EKGs im Vergleich zur Baseline in Bezug auf die Verlängerung des QT(c)-Intervalls über Grenzwerte von mehr als 30 ms und 60 ms. - Verlängerung des QT(c)-Intervalls über die Grenzwerte von 450 ms, 480 ms und 500 ms hinaus im Vergleich zur Baseline. - Auftreten von auffälligen Ereignissen im EKG - Veränderung der Herzfrequenz von Baseline zum letzten Wert unter Therapie - Veränderung der Herzfrequenz von Baseline zur Follow-Up-Untersuchung <p>Veränderung der Herzfrequenz vom letzten Wert unter Therapie zur Follow-Up-Untersuchung.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Hypothese hatte das Ziel, die Nichtunterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo zu zeigen, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,3 für das Hazard Ratio unter der Annahme eines einseitigen Signifikanzniveaus von $\alpha=0,025$. Die Anzahl der zu randomisierenden Patienten ist abhängig von der Länge des Rekrutierungs- und Follow-Up-Zeitraums. Die Anzahl der benötigten Ereignisse, um signifikante

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergebnisse zu zeigen, ist unabhängig von diesen Parametern. Die folgenden Ausführungen beruhen auf der Annahme von 7.000 randomisierten Patienten:</p> <p>Unter der Annahme einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,3, einer Power von 90 % mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025, einem Verhältnis von 2:1 der gepoolten Empagliflozin-Gruppe zur Placebo-Gruppe werden mindestens 691 Ereignisse benötigt, um das primäre Studienziel zu erreichen (bei einem Haybittle-Peto-Grenzwert für das Verbleiben von 0,0249 des α-Fehlers für die finale Analyse).</p> <p>Damit bei einer Patientenzahl von 7.000 mindestens 691 Ereignisse eintreten – unter der Annahme eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten pro Patient, einer jährlichen Ereignisrate von 1,5 % und einer Randomisierungsrate von 3.500 Patienten pro Jahr – betrug die geplante Studiendauer circa 8 Jahre (420 Wochen). Somit hätte auch die geplante Behandlungsdauer der Patienten bis zu acht Jahre betragen.</p> <p>Mit einem Minimum von 691 Ereignissen hat die Studie eine Power von mindestens 80 %, um eine Hazard Ratio von 0,785 für den primären Endpunkt nachzuweisen (entsprechend einer Risikoreduktion von 21,5 % bei kardiovaskulären Ereignissen).</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Diese Zwischenanalyse wurde zusätzlich für eine kardiovaskuläre Metaanalyse verwendet. Diese beiden Analysen wurden von einem unabhängigen Team durchgeführt, damit das Team der Studie EMPA-REG Outcome (1245.25) gegenüber den Ergebnissen verblindet blieb.</p> <p>Es wurde eine Haybittle-Peto-Grenze verwendet, um ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,025$ beizubehalten (d. h. 0,0001 für die Zwischenanalyse und 0,0249 für die finale Analyse). Es erfolgten aufgrund der Ergebnisse der Metaanalyse keine Protokolländerungen.</p>
8	<p>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</p>	
8a	<p>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</p>	<p>Die Randomisierung und die Verteilung der Studienmedikation wurde von der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Deutschland durchgeführt.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt, das von einem unabhängigen Statistiker überprüft worden war. Das System umfasste einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch einen Interactive Voice and Web Responsive Service durchgeführt.</p>
8b	<p>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</p>	<p>Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo) lag bei 1:1:1.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA_{1c}-Wertes (<8,5 %; ≥8,5 %), dem BMI, (<30 kg/m²; ≥30 kg/m²), der Nierenfunktion (normal: eGFR ≥90 ml/min, leicht eingeschränkt: 60 ml/min ≤ eGFR ≤89 ml/min, mäßig</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschränkt: 30 ml/min ≤ eGFR ≤ 59 ml/min) und der geografischen Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Afrika und Asien). Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
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 zugeteilte Medikamentennummer wurde in den elektronischen Dokumentationsbogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren diente dazu, dass alle relevanten Teilnehmer dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.
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?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die zweiwöchige Placebo-Run-in-Phase dieser Studie wurde offen durchgeführt. Die Prüffärzte sowie die Patienten waren darüber informiert, dass Placebo während dieser Run-in-Phase verabreicht wurde. Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung war die Studie doppelt verblindet. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch die an der Studienausswertung beteiligten Mitarbeiter hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Aufgrund der Anforderungen der Berichterstattung von Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions war ein Zugang zu den Randomisierungscodes für einen Repräsentanten der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) während der Studiendurchführung in besonderen Fällen möglich. Die Randomisierungscodes wurden den für die Datenauswertung zuständigen Analysten zugänglich gemacht, bevor der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte, um die Untersuchung der pharmakokinetischen Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Analysten mussten die Randomisierungscodes und die Ergebnisse der Messungen bis zur offiziellen Entblindung geheim halten.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Die Entschlüsselung in einer Notfallsituation erfolgte über den Interactive Voice and Web Responsive Service. In diesem Fall musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des elektronischen Dokumentationsbogen dokumentiert werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Jeder Patient sollte täglich zur gleichen Zeit zwei Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design einnehmen. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die statistischen Analysen wurde SAS[®] Version 9.2 verwendet.</p> <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screened Set (SCR): alle Patienten, die an mindestens einer Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung unterzeichnet haben. • Randomised Set (RS): alle randomisierten Patienten. • Treated Set (TS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese Population war die Basis für die primäre Analyse. • On Treatment Set (OTS): alle randomisierten Patienten, die mindestens 30 Tage lang die Studienmedikation eingenommen haben. • FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem ermittelten HbA_{1c}-Baseline-Wert. • Treated Set-Follow-Up (TS-FU): Alle Patienten des TS, bei denen eine Follop-up Visite 28 bis 50 Tage nach der letzten Studienmedikation stattfand. • Per Protocol Set (PPS): Patienten, die mit mindestens einer Studienmedikation behandelt wurden und bei denen es keine schwerwiegenden Protokollverletzungen gab. Die PPS-Analyse wurde nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der PPS-Population nur um weniger als 1 % kleiner war als die Anzahl der TS-Population. • Metformin + DPP4-Inhibitor Set (FAS + MDPP4): Patienten des FAS, die zu Baseline Metformin und einen DPP-4-Hemmer (mit oder ohne einer zusätzlichen oralen Antidiabetesmedikation) einnahmen. • Pharmacokinetic Set (PK Set): Alle Patienten des TS, bei denen eine Probe für die Pharmakokinetik abgenommen wurde.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primäre Analysen:</u> Um die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Empagliflozin (gepoolte Dosen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg qd) zu Placebo beim primären und zentralen sekundären Endpunkt zu testen wurde folgendes Modell angewandt: Ein Cox-Regressions-Modell für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Events mit den Variablen Therapie (gepoolte Empagliflozin-Dosen vs. Placebo), Alter, Geschlecht, BMI zur Baseline (<30 kg/m²; ≥30 kg/m²), HbA_{1c} zur Baseline (<8,5 %; ≥8,5 %), eGFR Werte zur Baseline (normale: eGFR ≥90 ml/min, leicht eingeschränkte Nierenfunktion: 60 ml/min ≤ eGFR ≤89 ml/min, mäßig/stark eingeschränkte Nierenfunktion: eGFR ≤59 ml/min) und geographischer Region (Nordamerika [einschließlich Australien und Neuseeland], Lateinamerika, Europa, Afrika und Asien) überprüft. Die primäre Analyse basierte auf der TS-Population, wurde aber auch für die OTS- und PPS-Population durchgeführt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt durchgeführt. Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären und zentralen sekundären Endpunkt enthielten als weiteren Einflussfaktor den Status der Vorbehandlung (nicht vorbehandelte vs. vorbehandelte Patienten).</p> <p>Die weiteren sekundären und kardiovaskulären Endpunkte wurden mit dem Cox-Proportional Hazards-Modell und Kaplan-Meier-Schätzern unter Verwendung des TS ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurden die Analysen für Empagliflozin 10 mg vs. Placebo und Empagliflozin 25 mg vs. Placebo getrennt durchgeführt.</p> <p><u>Hierarchisches Testverfahren:</u> Im Rahmen eines hierarchischen Testverfahrens wurden die folgenden Hypothesen für den primären und zentralen sekundären Endpunkt getestet: 1. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 2. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses 3. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 4. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses.</p> <p>Die Hypothesen wurden mit einem einseitigen Test auf einem Signifikanzniveau von 0,0249 getestet und basierten auf der TS-Population. Wenn die Hypothese der Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit auf einer Stufe nicht bestätigt werden konnte, war das Testverfahren zu beenden.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die weiteren Endpunkte wurden mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse und der Mixed Model Repeated Measures-Methode ausgewertet. Die Details der Analysen wurden im Analyseplan spezifiziert, bevor die ersten Daten für die Interimsanalyse extrahiert wurden.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte wurden anhand des TS durchgeführt. Die beiden aktiven Behandlungsgruppen wurden deskriptiv mit Placebo verglichen. Die Kaplan-Meier-Methode wurde für die Analyse der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse verwendet.</p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen für Alter, hohes kardiovaskuläres Risiko zu Baseline, HbA_{1c}, BMI, Gewicht, geografische Region, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Zeit seit T2DM-Diagnose, Nierenfunktion, Albuminurie und Blutdruck (jeweils Werte von Baseline) durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Anzahl der Studienteilnehmer</p> <p>a) Randomisierte Patienten: n=7.028</p> <p>Empagliflozin 10 mg: 2.347 Empagliflozin 25 mg: 2.344 Placebo: 2.337</p> <p>b) Behandelte Patienten: n=7.020</p> <p>Empagliflozin 10 mg: 2.345 Empagliflozin 25 mg: 2.342 Placebo: 2.333</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=7.020</p> <p>Empagliflozin 10 mg: 2.345 Empagliflozin 25 mg: 2.342 Placebo: 2.333</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2010 bis 04/2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

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

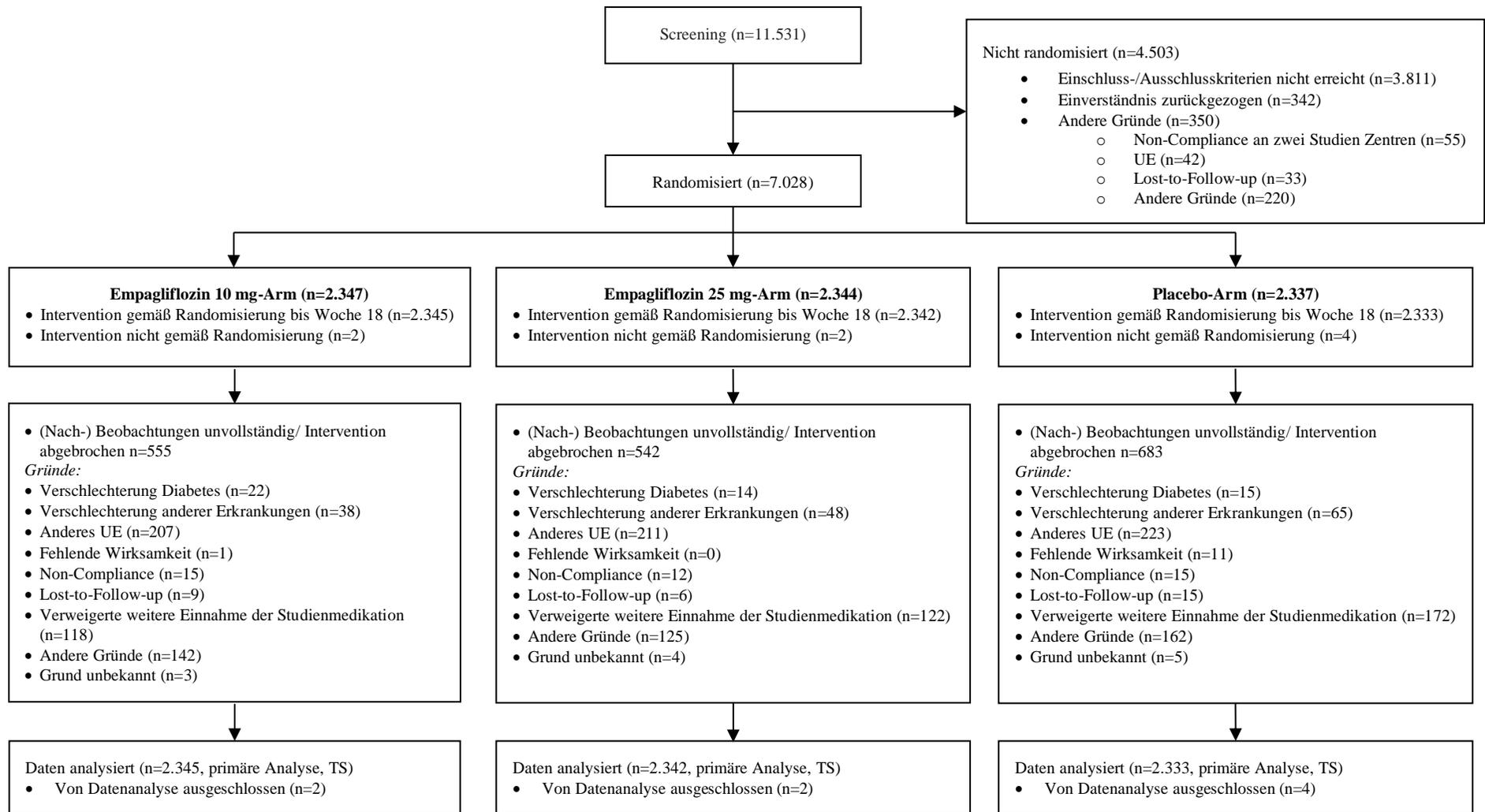


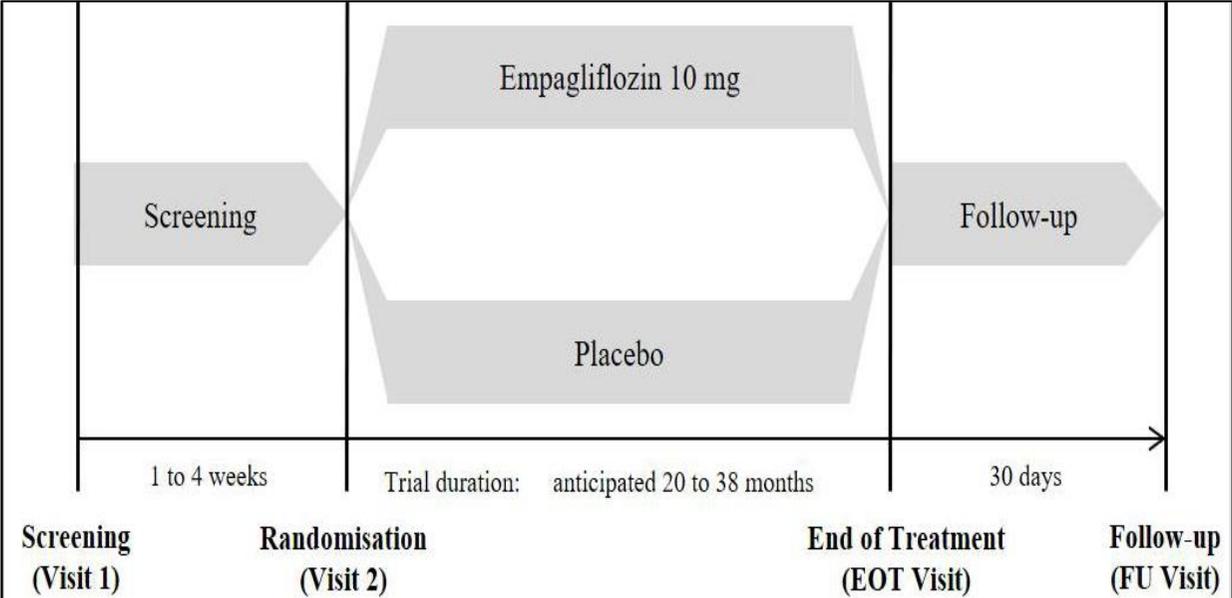
Abbildung 84: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPA-REG Outcome

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

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Reduced

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel der ereignisgesteuerten Studie EMPEROR-Reduced war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer leitlinienkonformen Standardtherapie bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF \leq40%).</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten kardiovaskulären Tod oder zur ersten adjudizierten HHF (konfirmatorischer Endpunkt). Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren adjudizierte HHF (erstmalig und wiederholt) und eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} Änderung zu Baseline. Alle genannten Endpunkte waren Teil der hierarchischen Teststrategie (siehe Item 12a).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie EMPEROR-Reduced im Parallelgruppendesign verglich die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF.</p> <p>Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme unterzeichnet haben und zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ca. ein bis vier Wochen später im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Empagliflozin + SoC und Placebo + SoC randomisiert.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Design der Studie EMPEROR-Reduced:</p>  <p>Alle randomisierten Patienten wurden stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (CKD-EPI)_{cr} (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) <p>Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunktes in der Studie.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale Protokolländerungen sowie sieben lokale Änderungen (in den Ländern Tschechische Republik, Frankreich [zwei Änderungen], Japan [drei Änderungen] und Vereinigtes Königreich). Die wesentlichen Änderungen der globalen Protokolländerungen sind nachfolgend zusammengefasst. Zu den detaillierten Änderungen der globalen und lokalen Änderungen sei auf das Studienprotokoll verwiesen [138].

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Globale Protokolländerung 1, 23.11.2017 (Genehmigung des IEC/IRB erforderlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Screening-Phase um sieben Tage. Es wurde klargestellt, dass die Durchführung des Screenings über mehrere Tage durchgeführt werden kann. • Zusätzliches Kriterium für NT-proBNP für Patienten mit dokumentierter HHF im Einschlusskriterium. • Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren und kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Visite ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder CRT innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Visite einzusetzen (und die Intention einer Implantation dieser) wurden in Ausschlusskriterium 29 aufgenommen. • Der explorative sekundäre Endpunkt „erstes Auftreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$“ wurde näher spezifiziert. • Durchführung eines EKG bei Screening und nicht bei der Visite zu Baseline. • Für die Laboruntersuchungen beim Screening wurde ein Hämatologie-Panel hinzugefügt und die Harnanalyse gestrichen. • Ein nationales Koordinationskomitee wurde eingerichtet, um über die Studie zu beraten. Eine entsprechende Beschreibung wurde ins Protokoll aufgenommen. • Die Keton-Monitoring Strategie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) wurde ergänzt. • Der Leitfaden für Studienzentren hinsichtlich des Genehmigungsverfahrens für Patienten mit T1DM wurde ergänzt. <p><u>Globale Protokolländerung 2, 18.07.2018 (Genehmigung des IEC/IRB nicht erforderlich)</u></p> <p>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).</p> <p><u>Globale Protokolländerung 3, 20.11.2019 (Genehmigung des IEC/IRB in einigen Ländern erforderlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz jeglicher SGLT2/1-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	<p><u>Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie</u></p> <p>Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF ($\leq 40\%$) durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre bei Screening. Nur für Japan: Alter ≥ 20 Jahre bei Screening. 2. Männliche oder weibliche Patienten. Frauen im gebärfähigem Alter mussten bereit und in der Lage sein, hochwirksame Verhütungsmethoden nach ICH M3 (R2) [R09-1400] anzuwenden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr führen. Eine Liste von Verhütungsmethoden, die diese Kriterien erfüllen, war in der Patienteninformation enthalten. 3. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mindestens 3 Monate vor Visite 1 diagnostiziert wurde, und sich derzeit in der NYHA-Klasse II-IV befinden. 4. Chronische HFrEF definiert als LVEF $\leq 40\%$ gemäß lokaler Messung (unter stabilen Bedingungen [nach Einschätzung des Prüfarztes] mittels Echokardiographie, Radionuklid-Ventrikulographie, invasiver Angiographie, MRI oder CT). Ein älterer Wert einer LVEF konnte verwendet werden, wenn er innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite gemessen wurde, oder die LVEF konnte gemessen werden, nachdem die Einverständniserklärung zur Studie eingeholt wurde. Die LVEF musste vor der Randomisierung in einem offiziellen Bericht dokumentiert werden. 5. Zusätzlich zur LVEF $\leq 40\%$ mussten die Patienten mindestens einen der folgenden Nachweise für eine Herzinsuffizienz haben: <ol style="list-style-type: none"> a) Wenn EF $\geq 36\%$ bis $\leq 40\%$: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥ 2.500 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (AF), oder ≥ 5.000 pg/ml für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. b) Wenn EF $\geq 31\%$ bis $\leq 35\%$: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥ 1.000 pg/ml für Patienten ohne AF, oder ≥ 2.000 pg/ml für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. c) Wenn EF $\leq 30\%$: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml für Patienten ohne AF, oder ≥ 1.200 pg/ml für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. d) Bei EF $\leq 40\%$ und dokumentierter HHF innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 (der Hauptgrund für HHF musste Herzinsuffizienz sein; eine Dokumentation der HHF musste vorgelegt werden): Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml für Patienten ohne AF und ≥ 1.200 pg/ml für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. 6. Angemessene Dosis der medikamentösen Therapie für Herzinsuffizienz (wie ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker, orale Diuretika, MRA, ARNI, Ivabradin) in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen und internationalen Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen, stabil für mindestens eine Woche vor Visite 1 und während der Screening-Phase bis zur Visite 2 (Randomisierung) mit Ausnahme von Diuretika, zur Kontrolle der

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Symptome, nur eine Woche vor Visite 2. Falls ein Patient nicht die Zieldosis gemäß lokaler Leitlinien erhielt, sollte der Prüfarzt den Grund dafür dokumentieren.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Angemessener Einsatz medizinischer Geräte wie ICD oder CRT in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe auch Ausschlusskriterium 29). 8. BMI < 45 kg/m² zu Visite 1 (Screening) 9. Unterzeichnete und schriftlich datierte Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice sowie der lokalen Gesetzgebung vor Zulassung zur Studienteilnahme. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myokardinfarkt (Anstieg der Herzenzyme in Kombination mit Symptomen einer Ischämie oder neu entwickelten ischämischen EKG-Veränderungen), Koronararterien-Bypass-Transplantation oder andere größere kardiovaskuläre Eingriffe, Schlaganfall oder TIA innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1. 2. Empfänger einer Herztransplantation oder auf der Transplantationsliste für ein Herz. 3. Derzeit implantiertes linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD). 4. Kardiomyopathie aufgrund von Infiltrationserkrankungen (z. B. Amyloidose), Akkumulationserkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Fabry), Muskeldystrophien, Kardiomyopathie mit reversiblen Ursachen (z. B. Stresskardiomyopathie), hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder bekannte Pericarditis constrictiva . 5. Jede schwere (obstruktive oder regurgitierende) Herzklappenerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes während der Studie voraussichtlich zu einer Operation führen wird. 6. Akute dekompensierte Herzinsuffizienz (Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz), welche die intravenöse (i. v.) Gabe von Diuretika, inotroper Substanzen oder Vasodilatoren oder LVAD innerhalb einer Woche von der Entlassung bis zur Visite 1 (Screening) und während der Screening-Phase bis zur Visite 2 (Randomisierung) erfordert. 7. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit einer Ruheherzfrequenz >110 Schläge/min dokumentiert mittels EKG bei Visite 1 (Screening). 8. Unbehandelte ventrikuläre Arrhythmie mit Synkope bei Patienten ohne ICD, dokumentiert innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1. 9. Diagnose einer Chemotherapie-induzierten oder peripartalen Kardiomyopathie innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1. 10. Symptomatische Bradykardie oder AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher nach Anpassung der Betablocker-Therapie, falls zutreffend. 11. Systolischer Blutdruck (SBP) ≥180 mmHg bei Visite 2. Bei einem SBP >150 mmHg und <180 mmHg bei Visite 2 sollte der Patient mindestens drei blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 12. Symptomatische Hypotonie und/oder SBP <100 mmHg bei Visite 1 oder Visite 2. 13. Chronische Lungenerkrankung, die eine Sauerstoffversorgung zu Hause, eine orale Steroidtherapie oder eine Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation innerhalb von 12 Monaten erfordert, oder eine nach Ansicht des Prüfarztes signifikante chronische Lungenerkrankung, oder eine primäre pulmonale arterielle Hypertonie. 14. Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert durch Serumwerte von entweder ALT (SGPT), AST (SGOT) oder alkalischer Phosphatase über 3 x Obergrenze des Normalwerts (ULN) wie bei Visite 1 bestimmt. 15. Beeinträchtigte Nierenfunktion, definiert als eGFR <20 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI)_{cr} oder dialysepflichtig, wie bei Visite 1 bestimmt. 16. Hämoglobin (Hgb) <9 g/dl bei Visite 1. 17. Ketoazidose in der Anamnese. 18. Größere Operation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), die innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1 durchgeführt wurde, oder geplante größere freiwillige Operationen (z. B. Hüftgelenkersatz) innerhalb von 90 Tagen nach Visite 1. 19. Magen-Darm-Operationen oder gastrointestinale Störungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten. 20. Jede dokumentierte aktive oder vermutete Malignität oder Malignität innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening in der Anamnese, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder Prostatakrebs mit geringem Risiko (Patienten mit Vorbehandlung mit PSA <10 ng/ml und Gleason-Score gemäß Biopsie von ≤6 und klinischem Stadium T1c oder T2a). 21. Vorliegen jeglicher anderen Krankheit als Herzinsuffizienz mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr nach Ansicht des Prüfarztes. 22. Patienten, die nicht erlaubte Arzneimittel oder ein Arzneimittel, von dem angenommen wird, dass es die sichere Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigen könnte, weiter eingenommen haben oder weiter einnehmen wollten. 23. Gegenwärtige oder frühere Anwendung eines SGLT2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1- und 2-Inhibitors innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Phase bis Visite 2 (Randomisierung). Das Absetzen eines SGLT2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT1- und 2-Inhibitors zum Zwecke der Studienrekrutierung war nicht zulässig. 24. Gegenwärtig an einer anderen Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie beteiligt oder weniger als 30 Tage seit dem Abschluss anderer Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie(n) oder seit dem Erhalt anderer Prüfbehandlung(en). Patienten, die an einer reinen Beobachtungsstudie teilnahmen, wurden nicht ausgeschlossen. 25. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Empagliflozin oder andere SGLT2-Inhibitoren.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26. Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder jeglicher Zustand, der den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes zu einem unzuverlässigen Studienteilnehmer machte oder den Abschluss der Studie unwahrscheinlich erscheinen lässt.</p> <p>27. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planen während der Studie schwanger zu werden.</p> <p>28. Jeder andere klinische Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an dieser Studie gefährdet oder den Patienten möglicherweise daran gehindert hätte, sich an das Studienprotokoll zu halten.</p> <p>29. ICD oder CRT innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder die Absicht, ein ICD oder CRT innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1 zu implantieren.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multinationale Studie mit 520 Zentren in den folgenden 20 Ländern: Europa: Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien Lateinamerika: Brasilien, Argentinien, Mexiko Nordamerika: USA, Kanada Asien: Japan, China, Korea Andere: Indien, Australien</p> <p>Der Sponsor Boehringer Ingelheim erhielt von folgenden Organisationen Unterstützung bei der Durchführung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQVIA: regulatorische Einreichungen, Projektmanagement, klinisches und medizinisches Monitoring, Management des trial master file und Management der Adjudizierung des CEC • PAREXEL: IRT, Übermittlung unverblindeter Daten für Nebenwirkungen und der Interimsanalyse an das DMC • Q2: Zentrallabor zur Ermittlung der Laborwerte für Nebenwirkungen • ALMAC: Verpackung, Etikettierung und Ausgabe der Studienmedikation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Verabreichung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Patienten waren angehalten, an Morgen vor einem Klinikbesuch keine Medikation einzunehmen, da sie diese vor Ort erhielten.</p> <p>Die Dispensierung der Studienmedikation erfolgte im Doppelblind- und Single-Dummy Verfahren.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begleittherapie</p> <p>Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten im elektronischem CRF dokumentiert werden. Der Einsatz von Arzneimittel zur Behandlung der HF lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell nach klinischer Indikation vom regulären Diabetologen des Patienten angepasst werden.</p> <p><i>Einschränkungen</i></p> <p>Die Einnahme jeglicher SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1 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.</p> <p>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.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Zielkriterien</p> <p><i>Kombinierter primärer Endpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod (confirmatorischer Endpunkt) <p><i>Key secondary Endpunkte</i></p> <p>Die key secondary Endpunkte waren Teil der confirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt) • eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} Änderung zu Baseline <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden sekundären Endpunkte waren explorativ und nicht Teil der confirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Eintreten von <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombiniertes renales Endpunkt, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ▪ dauerhafte Dialyse ▪ Nierentransplantation

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ anhaltende Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} um $\geq 40\%$, bestimmt durch zwei konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen ▪ anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) <ul style="list-style-type: none"> ○ Adjudizierter HHF ○ Adjudizierter kardiovaskulärer Tod ○ Gesamtmortalität ○ Diabetes mellitus, definiert als HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert, bei Patienten mit Prädiabetes <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt) <p><i>Weitere Endpunkte</i></p> <p>Die weiteren Endpunkte waren explorativ und im Studienprotokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zwischen erster und zweiter adjudizierter HHF • Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von adjudizierter HHF innerhalb von 30 Tagen nach erstmaliger adjudizierter HHF • Auftreten von adjudizierter HHF und kardiovaskulären Tod. Dieser Endpunkt diente der Begründung der klinischen Hierarchie des kombinierten Endpunktes, d. h. kardiovaskulären Tod wurde eine größere Bedeutung als HHF zugeschrieben • Zeit bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern • Zeit bis zum adjudizierten Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zum adjudizierten Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zur adjudizierten TIA • Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamtmortalität oder Hospitalisierung jeglicher Ursache • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Schlaganfall • Zeit bis zum Eintreten eines MACE-3-Ereignisses, definiert als

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ adjudizierter kardiovaskulärer Tod ○ adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt ○ adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall ● Zeit bis zur Progression einer Makroalbuminurie (definiert als Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin [UACR] >300 mg/g), bei Patienten mit UACR ≤300 mg/g zu Baseline ● Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normo- oder Mikroalbuminurie (UACR ≤300 mg/g) bei Patienten mit Makroalbuminurie zu Baseline ● Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normoalbuminurie (UACR <30 mg/g) bei Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie zu Baseline ● Änderung der eGFR (CKD-EPI)_{cr} 30 Tage nach Behandlungsstop im Vergleich zu Baseline ● Zeit bis zum ersten Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-EPI)_{cr} <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod ● Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-EPI)_{cr} <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder Gesamtmortalität ● Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-EPI)_{cr} <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF ● Änderung des KCCQ (Overall Summary Score, Total Symptom Score), gemäß patientenpräferierter Endpunkte und Einzelscores der Subdomänen zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline ● Änderung des NYHA-Klassifikation zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-VAS im Vergleich zu Baseline ● Gesundheitsökonomische Analyse mittels Health Care Resource Utilisation (HCRU) ● Änderung des NT-proBNP zu Baseline ● Zeit bis zum Erreichen eines NT-proBNP <1.000 pg/ml ● Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Baseline ● Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Baseline nach UACR Kategorie (<30 mg/g, ≥30 mg/g bis ≤300 mg/g, >300 mg/g) zu Baseline ● Zeit bis zur ersten akuten Nierenschädigung (gemäß PT) ● Änderung der folgenden Werte im Verlauf ab Baseline

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Körpergewicht ○ systolischer Blutdruck ○ diastolischer Blutdruck ○ Herzfrequenz ○ HbA_{1c} (Gesamtpopulation und Subgruppen [Normal, Prädiabetes und Diabetes]) <p>Folgende weitere Endpunkte waren im Statistischen Analyseplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zeit bis zum nicht-kardiovaskulären Tod (d. h. Todesfälle, welche nicht der Definition des adjudizierten kardiovaskulären Todes entsprachen) ● Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Baseline bis letzter Erhebung während der Behandlung und der Nachbeobachtung (Gesamtpopulation und nach Diabetesstatus) ● Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache nach Bewertung des Prüfarztes ● Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern, definiert als Zeit bis zum ersten berichteten Vorhofflimmern im EKG oder UE nach PT „Vorhofflimmern“ <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● UE ● SUE ● UE, die zum Therapieabbruch führten ● AESI <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebererkrankung ○ Abnahme der Nierenfunktion ○ Ketoazidose ○ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen ● Spezifische UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoglykämien ○ Genitalinfektionen ○ Harnwegsinfektionen inkl. Pyelonephritis und Sepsis ○ Knochenbrüche ○ Symptomatische Hypotonie

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Folgende spezifische UE waren im SAP spezifiziert <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenmangel ▪ Malignitäten des Harntraktes <p><u>Clinical Event Committee:</u></p> <p>Ein verblindetes externes CEC war für die Adjudizierung nach präspezifizierten Kriterien für die vom Prüfarzt berichteten Ereignisse und Laborabweichungen verantwortlich. Das CEC bestand aus 17 Mitgliedern. Es gab vier Unterausschüsse jeweils inkl. eines stimmberechtigten Mitglieds:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEC Cardiology (CECC) (8 Kardiologen): Adjudizierung nichttödlicher Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt, und alle tödlichen Ereignisse. • CEC Neurology (CECN) (4 Neurologen): Adjudizierung von Ereignissen mit Verdacht auf Schlaganfall (tödlich und nichttödlich, sowie transitorisch ischämische Attacke [TIA]). • CEC Endocrinology (CECE) (2 Endokrinologen): Adjudizierung berichteter Ketoazidosen. • CEC Hepatology/Gastroenterology (CECH) (3 Gastroenterologen oder Hepatologen): Adjudizierung hepatologischer Ereignisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Ermittlung der Fallzahlen wurde eine jährliche Ereignisrate von 15% für den primären Endpunkt im Placebo-Arm angenommen. Unter der Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$, sollte die Studie eine Power von 90% erreichen. Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG-OUTCOME Studie wurde als konservativer Schätzer ein wahres HR von 0,8 angenommen. Basierend auf diesen Annahmen waren mindestens 841 bestätigte Ereignisse des primären Endpunktes nötig. Mit einem Rekrutierungszeitraum von 18 Monaten und einer Follow-Up-Phase von 20 Monaten, mussten mindestens 2.850 Patienten randomisiert und behandelt werden, um die notwendige Anzahl von Ereignissen zu beobachten. Die Gesamtzahl der randomisierten Patienten konnte anhand der im Laufe der Zeit aufgetretenen Ereignisse auf insgesamt 4.000 angepasst und von 2.850 auf 3.600 entsprechend erhöht werden. Die Anzahl der erforderlichen primären

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		<p>Ergebnisereignisse wurde durch diese Überlegung nicht beeinflusst. Die Berechnung der Fallzahlen, ohne Berücksichtigung von Interimsanalysen, ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.</p>			
		<p>Jährliche Ereignisrate für HHF+kardiovaskulärer Tod (Placebo-Arm)</p>	<p>HR</p>	<p>Anzahl an Ereignissen für 90% Power für HHF+kardiovaskulärer Tod</p>	<p>Anzahl Patienten bei 18 Monate Rekrutierung und 20 Monate Follow-Up</p>
		15%	0,70	330	1178
		15%	0,75	508	1764
		15%	0,80	841	2850
		15%	0,85	1591	5268
		15%	0,90	3786	12256
		<p>Zu beachten ist, dass die Follow-Up-Phase nicht festgelegt war und die Studie bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an bestätigten Ereignissen fortgeführt werden sollte. Es wurde eine jährliche Abbruchrate von unter 1% angenommen, welche demnach nicht für die Bestimmung der Fallzahlen berücksichtigt wurde.</p> <p>Die Power wurde aufgrund der Interimsanalyse nur geringfügig auf >89,5% reduziert. Für weitere Details zur Interimsanalyse sei auf Item 7b verwiesen.</p> <p>Die Ereignisrate und der Fortschritt bei der Rekrutierung wurden vor einer jeden möglichen zwischenzeitlichen Entblindung zunächst verblindet bestimmt. Sofern die verblindeten Daten eine langsamere Ereignisrate des primären Endpunktes über das Jahr hinweg vermuten ließen als zunächst angenommen, konnte die Zahl der randomisierten Patienten auf maximal 4.000 erhöht werden. In diesem Fall konnte die Rekrutierungsphase verlängert und um bis zu 6 Monate fortgeführt werden, bevor die erforderliche Anzahl an Ereignissen erreicht worden ist. Die Anzahl an bestätigten Ereignissen des primären Endpunktes war davon nicht betroffen und blieb unverändert bei 841.</p> <p>Basierend auf den oben genannten Annahmen und unter Berücksichtigung, dass der key secondary 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%.</p>			
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und</p>	<p>Eine Interimsanalyse wurde nach ca. 500 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (ca. 60% der geplanten Ereignisse für die finale Analyse) durchgeführt. Hierfür wurde die Hwang, Shih und De Cani α-spending-Funktion verwendet. Mittels dieser Funktion wurde ein Signifikanzniveau $\alpha=0,001$ für den Zeitpunkt von ca. 60% der geplanten</p>			

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ereignisse bestimmt. Das geplante Signifikanzniveau α für die finale Analyse war demnach 0,0248 (einseitig), bzw. zweiseitig $\alpha=0,0496$.</p> <p>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.</p> <p>Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 544 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes, fortgesetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach erfolgreicher Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) und Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung, erfolgte die Randomisierung mittels IRT gemäß Randomisierungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>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.</p> <p>Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (CKD-EPI)_{cr} (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Dank dieses Verfahrens war die Verblindung aller relevanten Beteiligten hinsichtlich der Zuteilung in die beiden Studienarme gesichert.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Verteilung der Studienmedikation erfolgte durch die Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Deutschland. Der Randomisierungscode wurde mit Hilfe eines validierten Systems generiert und durch einen Studien-unabhängigen Statistiker verifiziert. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfarzte und jeder der bei der Durchführung oder Analyse der Studie beteiligt war oder in einem anderen Verhältnis mit dieser doppelblinden Studie stand, blieb im Hinblick auf die Zuteilung der Behandlung bis zum Datenbankschluss verblindet. Das Data Monitoring Committee (DMC) erhielt von einem Studien-unabhängigen Partner (PAREXEL) die unverblindeten Daten, um Ihren Aufgaben gemäß der DMC-Charta gerecht zu werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Tablette war optisch identisch zu Empagliflozin.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Auswertung der Wirksamkeit wurde ein hierarchisches Testverfahren für den primären und die key secondary Endpunkte angewendet. Aufgrund des durch die Interimsanalyse verwendeten Signifikanzniveaus $\alpha_{interim}$ wurde die finale Analyse mit einem Signifikanzniveau von $\alpha_{final}=0,0496$ (zweiseitig) durchgeführt. Analyse des primären Endpunktes: <i>Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF (konfirmatorischer Endpunkt)</i>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die primäre Analyse war eine Cox-Regression mit folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetesstatus zu Baseline (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • Alter (kontinuierlich) • Geschlecht • LVEF ($\leq 30\%$, $>30\%$ bis 35%, $>35\%$) • eGFR (CKD-EPI)_{cr} zu Baseline (kontinuierlich) <p>Die bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren sind unter Item 8b aufgeführt.</p> <p>Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Patienten ohne Ereignis eines jeweiligen Endpunktes, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem die Patienten ereignisfrei waren oder zum Zeitpunkt des Abschlusses der geplanten Behandlung, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (1): Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt)</i></p> <p>Die Primäranalyse für wiederholte HHF wurde, unter Berücksichtigung derselben Kovariaten wie für den primären Endpunkt, mittels Joint-Frailty-Modell berechnet, welche die Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulären Tod berücksichtigt. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip.</p> <p>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.</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (2): eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} Änderung zu Baseline</i></p> <p>Die Primäranalyse war ein Random-Coefficient-Modell, welches einen zufälligen Interzept und eine zufällige Steigung bei jedem Patienten ermöglicht. Hierzu wurden neben den gleichen Faktoren wie für den primären Endpunkt folgende weitere Faktoren verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit • Interaktion zwischen Zeit und Behandlung („treatment-by-time interaction“) • Interaktion zwischen Zeit und eGFR (CKD-EPI)_{cr} zu Baseline („baseline eGFR (CKD-EPI)_{cr}-by-time interaction“) <p>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 $\alpha=0,001$ getestet.</p>

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

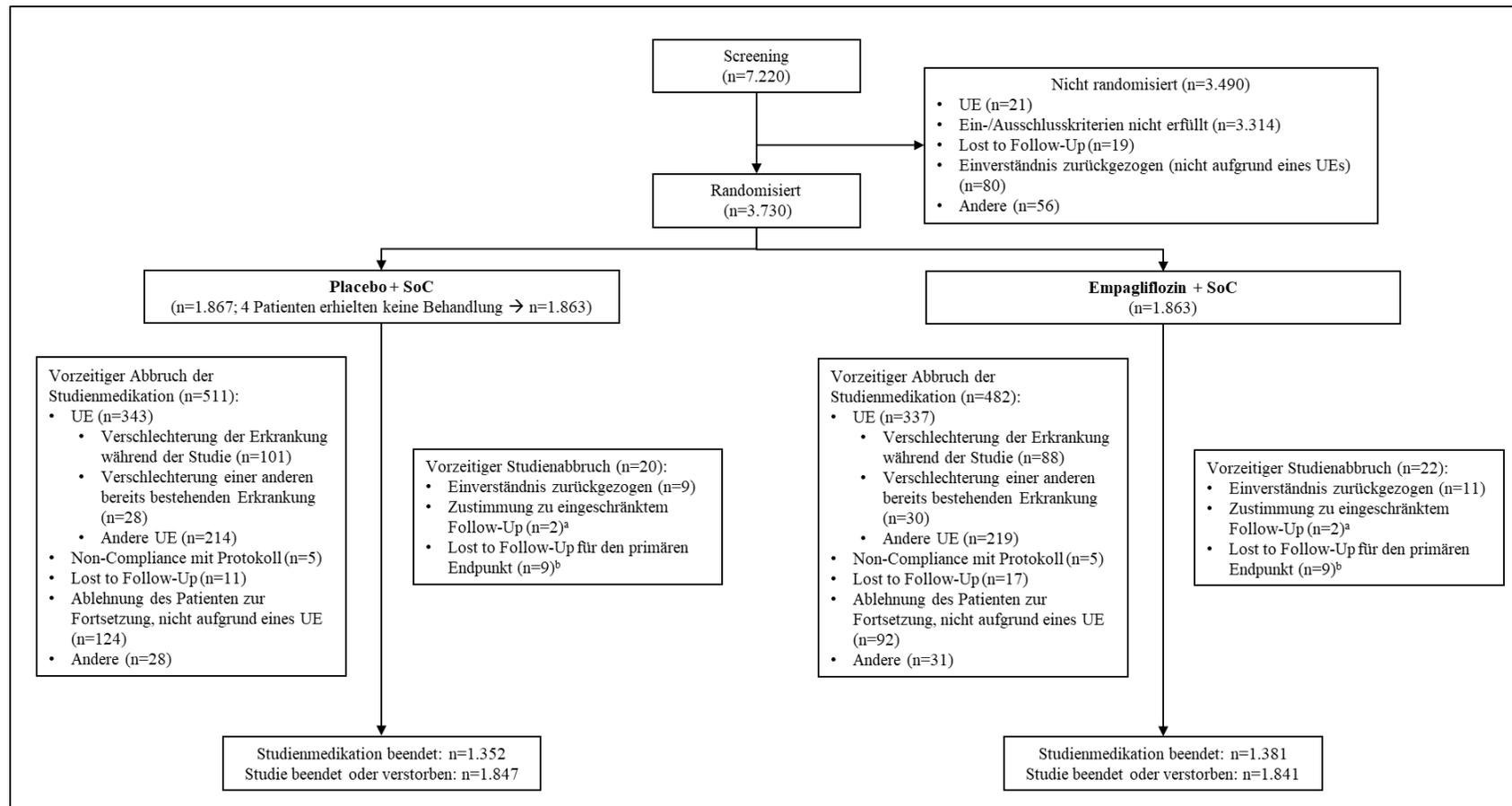
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ und wurden im Allgemeinen wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-to-Event Endpunkte → analog Primäranalyse des primären Endpunktes • Endpunkte mit wiederholten Ereignissen → analog Primäranalyse des ersten key secondary Endpunktes • Kontinuierliche Endpunkte → MMRM-Analyse • Kategoriale Endpunkte → deskriptiv
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Für den primären Endpunkt sowie für die beiden key secondary Endpunkte wurden neben Sensitivitätsanalysen auch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetesstatus zu Studienbeginn: Diabetes vs. kein Diabetes • Alter (Jahre): <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere einschließlich gemischt • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30 • eGFR-Wert (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): ≥60 vs. <60 • HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten): nein vs. ja • Ätiologie der Herzinsuffizienz: ischämisch vs. nicht-ischämisch • NYHA-Stadium zu Studienbeginn: II vs. III/IV • Physiologie der Herzinsuffizienz: LVEF ≤30% und NTproBNP <Median vs. LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median vs. LVEF >30% • Therapie mit MRA zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit ARNi zu Studienbeginn: nein vs. ja <p>Zusätzlich wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (Asien, Europa, Lateinamerika, Nordamerika, Andere) • Ethnie (Hispanisch/Latino, nicht Hispanisch/Latino) • Spezifisches Land (USA, nicht USA) • eGFR [ml/min/1,73 m²] zu Baseline (≥90, 60 bis <90, 45 bis <60, 30 bis <45, <30)
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		Empagliflozin + SoC	Placebo + SoC
		a)	1.863	1.867
		b)	1.863	1.863
		c)	1.863	1.867
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm weiter unten.		
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 06.04.2017 bis zum 28.05.2020 durchgeführt.		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.		
a: nach CONSORT 2010.				

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Patienten, die ihr Einverständnis nicht zurückgezogen haben und alle studienbezogenen Maßnahmen beendet haben, aber der Erhebung ihres Vitalstatus zum Behandlungsabbruch zugestimmt haben.

b: Andere Patienten mit unvollständigem Follow-Up bezüglich des primären Endpunkts.

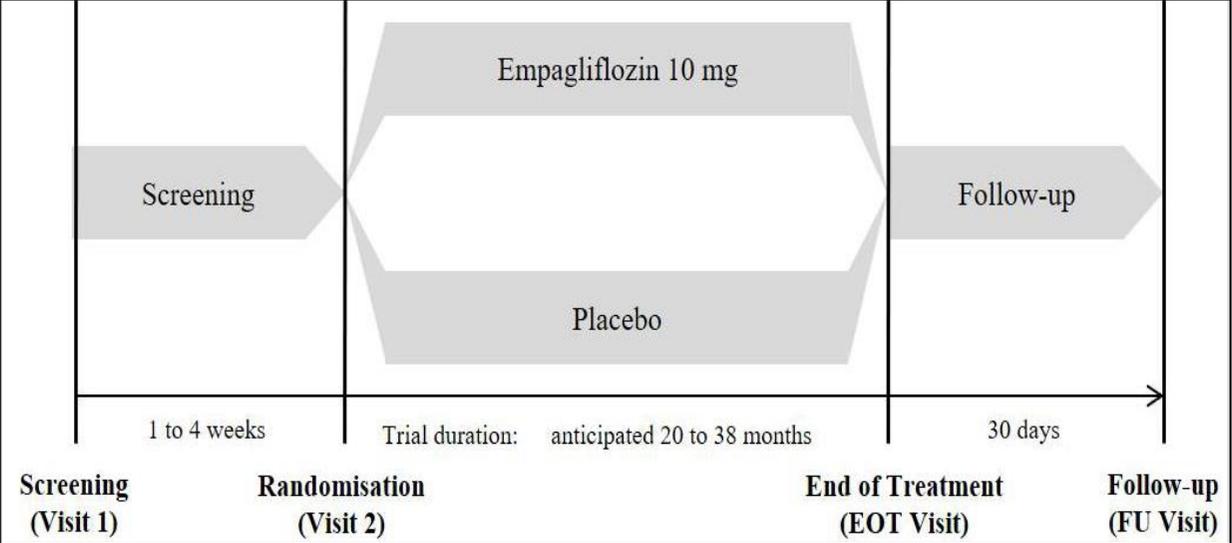
Abbildung 85: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Reduced

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

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Preserved

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten kardiovaskulären Tod oder zur ersten adjudizierten HHF (konfirmatorischer Endpunkt). Die beiden Key secondary Endpunkte waren adjudizierte HHF (erstmalig und wiederholt) und eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} Änderung zu Studienbeginn. Alle genannten Endpunkte waren Teil der hierarchischen Teststrategie (siehe Item 12a).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>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.</p> <p>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.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Design der Studie EMPEROR-Preserved:</p>  <p>Alle randomisierten Patienten wurden stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (CKD-EPI)_{cr} (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) • LVEF (<50%, ≥50%) <p>Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunkts in der Studie.</p>
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 das Studienprotokoll verwiesen [137].

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Globale Protokolländerung 1, 23.11.2017 (Genehmigung des IEC/IRB erforderlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 40\%$“ 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. <p><u>Globale Protokolländerung 2, 19.07.2018 (Genehmigung des IEC/IRB nicht erforderlich)</u></p> <p>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).</p> <p><u>Globale Protokolländerung 3, 20.11.2019 (Genehmigung des IEC/IRB in einigen Ländern erforderlich)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz jeglicher SGLT2/1-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	<p><u>Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie</u></p> <p>Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (>40%) durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 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 Vasodilatoren 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). 19. Vorliegen jeglicher anderen Krankheit als Herzinsuffizienz mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr nach Ansicht des Prüfarztes.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>21. Gegenwärtige oder frühere Anwendung eines SGLT2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT1 und 2-Inhibitors innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Phase bis Visite 2. Das Absetzen eines SGLT2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT1 und 2-Inhibitors zum Zwecke der Studienrekrutierung war nicht zulässig.</p> <p>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.</p> <p>23. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Empagliflozin oder andere SGLT2-Inhibitoren.</p> <p>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.</p> <p>25. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planten während der Studie schwanger zu werden.</p> <p>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.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multinationale Studie mit 622 Zentren in den folgenden 23 Ländern:</p> <p>Europa: Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien, Rumänien</p> <p>Lateinamerika: Brasilien, Argentinien, Mexiko, Kolumbien</p> <p>Nordamerika: USA, Kanada</p> <p>Asien: Japan, China, Korea, Singapur</p> <p>Andere: Indien, Australien, Südafrika</p> <p>Der Sponsor Boehringer Ingelheim erhielt von folgenden Organisationen Unterstützung bei der Durchführung der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQVIA: regulatorische Einreichungen, Projektmanagement, klinisches und medizinisches Monitoring, Management des trial master file und Management der Adjudizierung des CEC • PAREXEL: IRT, Übermittlung unverblindeter Daten für unerwünschte Ereignisse und der Interimsanalyse an das Data Monitoring Committee (DMC)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Q2: Zentrallabor zur Ermittlung der Laborwerte für unerwünschte Ereignisse und Sammlung von PK- und Biomarkerproben • ALMAC: Verpackung, Etikettierung und Ausgabe der Studienmedikation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Verabreichung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Patienten waren angehalten, an Morgen vor einem Klinikbesuch keine Medikation einzunehmen, da sie diese vor Ort erhielten.</p> <p>Die Dispensierung der Studienmedikation erfolgte im Doppelblind- und Single-Dummy Verfahren.</p> <p>Begleittherapie</p> <p>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.</p> <p><i>Einschränkungen</i></p> <p>Die Einnahme jeglicher SGLT2-Inhibitoren oder SGLT1 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.</p> <p>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.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<p>Zielkriterien</p> <p><i>Kombinierter primärer Endpunkt</i></p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod (konfirmatorischer Endpunkt) <p><i>Key secondary Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden Key secondary Endpunkte waren Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt) • eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} Änderung zu Studienbeginn <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden sekundären Endpunkte waren explorativ und nicht Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Eintreten von <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombierter renaler Endpunkt, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische Dialyse (definiert als Dialyse an zwei oder mehr Tagen pro Woche über mindestens 90 Tage) ▪ Nierentransplantation ▪ anhaltende Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} um $\geq 40\%$, 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) ○ Adjudizierte HHF (erstmalig) ○ Adjudizierter kardiovaskulärer Tod ○ Gesamtmortalität ○ Diabetes mellitus, definiert als HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert, bei Patienten mit Prädiabetes (definiert als Patienten ohne Diabetes in der Anamnese und ohne HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ vor Beginn der Studienbehandlung und HbA_{1c} zwischen $\geq 5,7\%$ 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) <p><i>Weitere Endpunkte</i></p> <p>Die folgenden weiteren Endpunkte waren explorativ und im Studienprotokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zwischen erster und zweiter adjudizierter HHF

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ adjudizierter kardiovaskulärer Tod ○ adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt ○ adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall • Zeit bis zur Progression einer Makroalbuminurie (definiert als Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin [UACR] >300 mg/g), bei Patienten mit UACR ≤300 mg/g zu 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-EPI)_{cr} 30 Tage nach Behandlungsstopp im Vergleich zu Studienbeginn • Zeit bis zum ersten Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-EPI)_{cr} <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod • Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-EPI)_{cr} <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder Gesamtmortalität

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} ≥40% oder anhaltenden eGFR (CKD-EPI)_{cr} <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR (CKD-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 <ul style="list-style-type: none"> ○ Körpergewicht ○ systolischer Blutdruck ○ diastolischer Blutdruck ○ Herzfrequenz ○ HbA_{1c} (Gesamtpopulation und Subgruppen [Normal, Prädiabetes und Diabetes]) <p>Folgende weitere Endpunkte waren im Statistischen Analyseplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern, definiert als Zeit bis zum ersten berichteten Vorhofflimmern im EKG oder UE nach PT „Vorhofflimmern“ <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • AESI <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebererkrankung ○ Abnahme der Nierenfunktion ○ Ketoazidose ○ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen • Spezifische UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoglykämien ○ Genitalinfektionen ○ Harnwegsinfektionen inkl. Pyelonephritis und Sepsis ○ Knochenbrüche ○ Symptomatische Hypotonie ○ Folgende spezifische UE waren im SAP spezifiziert <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenmangel ▪ Malignitäten des Harntraktes <p><u>Clinical Event Committee:</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • CEC Hepatology/Gastroenterology (CECH) (3 Gastroenterologen oder Hepatologen): Adjudizierung hepatologischer Ereignisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und sind diesem zu entnehmen.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
	Studienbeginn, mit Begründung																									
7	Fallzahl																									
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>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 $\alpha=0,05$, 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.</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>Zu beachten ist, dass die Follow-Up-Phase nicht festgelegt war und die Studie bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an bestätigten Ereignissen fortgeführt werden sollte. Es wurde eine jährliche Abbruchrate von unter 1% angenommen, welche demnach nicht für die Bestimmung der Fallzahlen berücksichtigt wurde.</p> <p>Die Power wurde aufgrund der Interimsanalyse nur geringfügig auf 89,98% reduziert. Für weitere Details zur Interimsanalyse sei auf Item 7b verwiesen.</p> <p>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</p>	Jährliche Ereignisrate für HHF+kardiovaskulärer Tod (Placebo-Arm)	HR	Anzahl an Ereignissen für 90% Power für HHF+kardiovaskulärer Tod	Anzahl Patienten bei 18 Monate Rekrutierung und 20 Monate Follow-Up	10%	0,70	331	1.710	10%	0,75	509	2.562	10%	0,80	841	4.126	10%	0,85	1.601	7.656	10%	0,90	3.814	17.814
Jährliche Ereignisrate für HHF+kardiovaskulärer Tod (Placebo-Arm)	HR	Anzahl an Ereignissen für 90% Power für HHF+kardiovaskulärer Tod	Anzahl Patienten bei 18 Monate Rekrutierung und 20 Monate Follow-Up																							
10%	0,70	331	1.710																							
10%	0,75	509	2.562																							
10%	0,80	841	4.126																							
10%	0,85	1.601	7.656																							
10%	0,90	3.814	17.814																							

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Basierend auf den oben genannten Annahmen und unter Berücksichtigung, dass der Key secondary 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%.</p> <p>Während der Studie wurde die Anzahl randomisierter Patienten, basierend auf der eigentlichen Ereignisrate des primären Endpunkts, auf 5.750 angepasst.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>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 $\alpha=0,001$ 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 $\alpha=0,0496$.</p> <p>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.</p> <p>Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 494 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts wie geplant fortgesetzt. Für die finale Analyse betrug das Signifikanzniveau $\alpha=0,0497$ (zweiseitig).</p>
8	<p>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</p>	
8a	<p>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</p>	<p>Nach erfolgreicher Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) und Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung, erfolgte die Randomisierung mittels IRT gemäß Randomisierungsplan.</p>
8b	<p>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</p>	<p>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.</p> <p>Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (CKD-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	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	Die Patienten, Prüfarzte 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.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
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	<p>Zur Auswertung der Wirksamkeit wurde ein hierarchisches Testverfahren für den primären und die Key secondary Endpunkte angewendet. Aufgrund des durch die Interimsanalyse verwendeten Signifikanzniveaus $\alpha_{interim}$ wurde die finale Analyse mit einem Signifikanzniveau von $\alpha_{final}=0,0497$ (zweiseitig) durchgeführt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: <i>Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudizierter HHF (confirmatorischer Endpunkt)</i></p> <p>Die primäre Analyse war eine Cox-Regression mit folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetesstatus zu Studienbeginn (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • Alter (kontinuierlich) • Geschlecht • LVEF (kontinuierlich) • eGFR (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn (kontinuierlich) <p>Die bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren sind unter Item 8b aufgeführt.</p> <p>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.</p>

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (1): Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Key secondary Endpunkt (2): eGFR-Slope (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn</i></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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“) <p>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 $\alpha=0,001$ getestet.</p> <p>Die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ und wurden im Allgemeinen wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-to-Event Endpunkte → analog Primäranalyse des primären Endpunkts • Endpunkte mit wiederholten Ereignissen → analog Primäranalyse des ersten Key secondary Endpunkts • Kontinuierliche Endpunkte → MMRM-Analyse • Kategoriale Endpunkte → deskriptiv
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt sowie für die beiden Key secondary Endpunkte wurden neben Sensitivitätsanalysen auch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

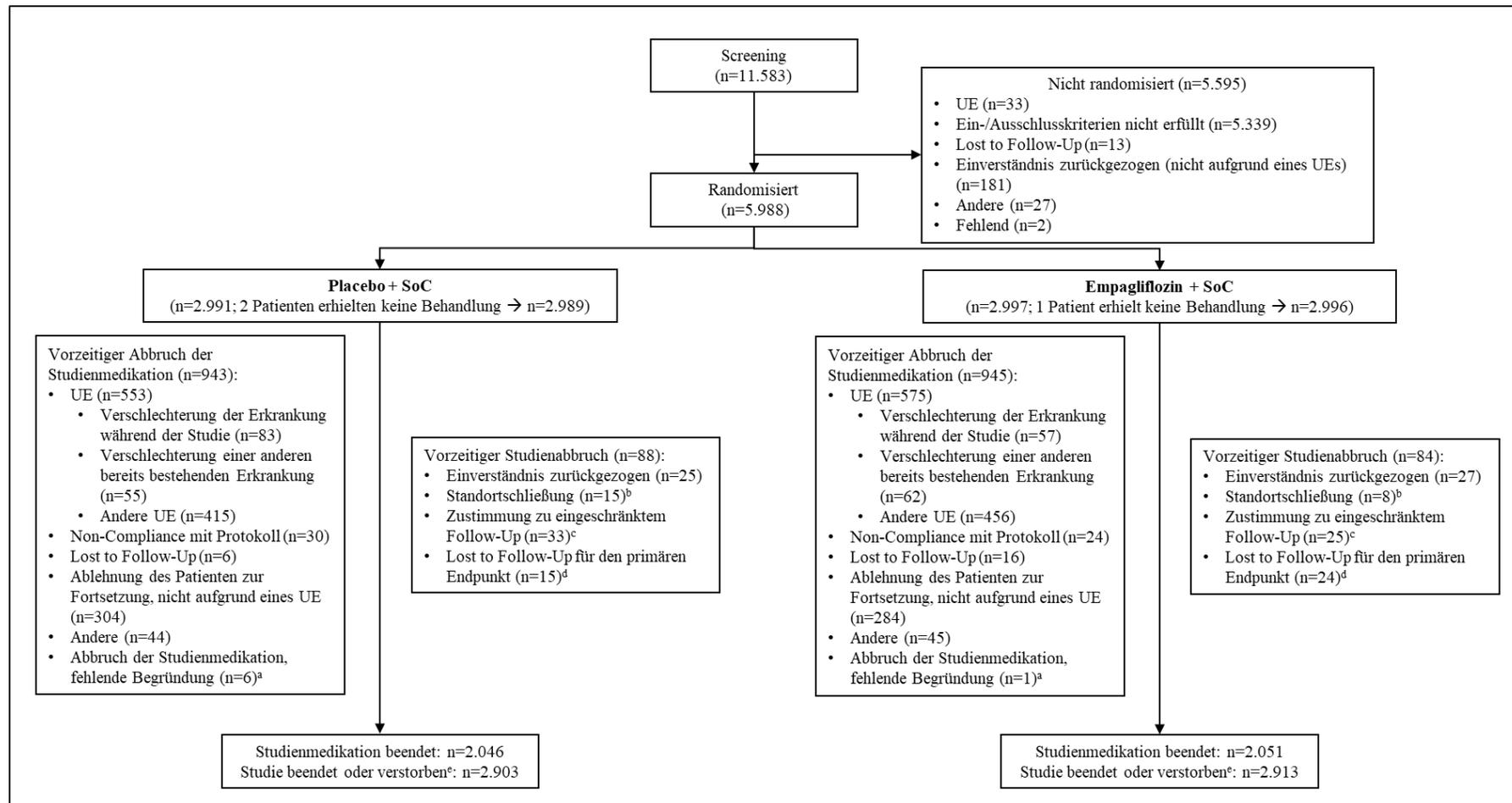
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30 • eGFR-Wert (CKD-EPI)_{cr} zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): ≥60 vs. <60 • Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <Median vs. ≥Median • Vorhofflimmern oder –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/AT1-Antagonisten/ARNi zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit MRA zu Studienbeginn: nein vs. ja <p>Zusätzlich wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 45%; text-align: center;">Empagliflozin</th> <th style="width: 45%; text-align: center;">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td style="text-align: center;">2.997</td> <td style="text-align: center;">2.991</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td style="text-align: center;">2.996</td> <td style="text-align: center;">2.989</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td style="text-align: center;">2.997</td> <td style="text-align: center;">2.991</td> </tr> </tbody> </table>		Empagliflozin	Placebo	a)	2.997	2.991	b)	2.996	2.989	c)	2.997	2.991
	Empagliflozin	Placebo												
a)	2.997	2.991												
b)	2.996	2.989												
c)	2.997	2.991												

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm weiter unten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde vom 27.03.2017 bis zum 26.04.2021 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

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.

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

- 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 86: 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. Quellspezifische 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 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

Studie: EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
[142, 144, 165]	A
Registereinträge	
[148–152]	B
Publikationen ^a	
[87, 148, 150, 152, 153]	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch einen computergenerierten minimalisierten Randomisierungsalgorithmus.
A-C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.
A-C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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, obligate 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 einen computergenerierten minimalisierten Randomisierungsalgorithmus. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde 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 Verzerrungs-

potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde der Endpunkt „Renaler 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.

A-C

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Endpunktkomponenten „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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 Endpunktkomponenten „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung

oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Endpunktkomponente „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde die Endpunktkomponente „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte 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. Zudem wurde der Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ 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:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
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 gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde der Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ 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: Nierenversagen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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: Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Endpunktkomponente „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde die Endpunktkomponente „Renaler 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.

A-C

Endpunkt: Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² oder dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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: eGFR-Slope**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 von Herzinsuffizienz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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: MACE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; kardiovaskulärer Tod) von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

A-C

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Gesamthospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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: Gesundheitszustand (EQ-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation

erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Nachdem das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in vorherigen Studien bereits hinreichend untersucht worden war, wurde die Erfassung von Sicherheitsdaten in der Studie EMPA-KIDNEY rationalisiert. Entsprechend wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)

Studie: EMPA-REG OUTCOME (supportive Evidenz)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
[136, 141, 154]	A
Publikationen	
[155–161]	B

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-B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 „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.

A-B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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-B

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde 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.

A-B

Endpunkt: Renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Endpunktkomponente „Kardiovaskulärer Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde die Endpunktkomponente „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.

A-B

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Akute Nierenschädigung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Nierenversagen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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. 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-B

Endpunkt: Kontinuierliche Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m²**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: eGFR-Slope**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

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 wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

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-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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-B

Endpunkt: MACE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; kardiovaskulärer Tod) von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

A-B

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-B

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-B

Endpunkt: Gesamthospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation

erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im „Treated Set“ entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die 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-B

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (supportive Evidenz)

Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved (supportive Evidenz)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
[137–140, 162, 163]	A
Publikationen	
[164]	B

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-B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 „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.

A-B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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-B

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde 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.

A-B

Endpunkt: Renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 und damit der Endpunkt „Renaler 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.
A-B

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 und damit die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ und „Renaler 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.

A-B

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 und damit der Endpunkt „Renaler 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.
A-B

Endpunkt: Akute Nierenschädigung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Nierenversagen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m² oder renaler Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Renaler Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 und damit der Endpunkt „Renaler 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.

A-B

Endpunkt: Dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <10/15 ml/min/1,73 m²**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: eGFR-Slope**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ 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-B

Endpunkt: MACE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; kardiovaskulärer Tod) von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-B

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 wurde die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts (HHF; Myokardinfarkt; Schlaganfall; 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.

A-B

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Myokardinfarkt“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-B

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 wurde der Endpunkt „Schlaganfall“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungs-potenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-B

Endpunkt: Gesamthospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Lebensqualität (KCCQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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-B

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das „Treated Set“ wick lediglich um fünf Studienteilnehmer (EMPEROR Pool CKD Subpopulation), 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 die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.
A-B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-B

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 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das „Treated Set“ wich lediglich um fünf Studienteilnehmer (EMPEROR Pool CKD Subpopulation), 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 die 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-B

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
