

IQWiG-Berichte – Nr. 417

Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12

Addendum

Auftrag: A16-46
Version: 1.0
Stand: 29.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-46

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	2
2.1.1 Datengrundlage.....	2
2.1.2 Direkter Vergleich von Empagliflozin 25 mg versus Glimepirid	3
2.1.2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika	3
2.1.2.2 Ergebnisse.....	3
2.1.2.3 Zusammenfassung des direkten Vergleichs.....	6
2.1.3 Indirekter Vergleich von Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg	7
2.1.3.1 Studiendesign und Studiencharakteristika	7
2.1.3.2 Ergebnisse	7
2.1.3.3 Zusammenfassung des indirekten Vergleichs.....	18
2.2 Studie EMPA-REG	20
3 Literatur	25
Anhang A – Ergebnisse der Studie EMPA-REG	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin) (208 Wochen)	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin) (208 Wochen).....	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte für Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin)	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin).....	16
Tabelle 6: Positive und negative Effekte für Empagliflozin 10 mg, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)	19
Tabelle 7: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (gepoolte Dosisarme) vs. Placebo	27
Tabelle 8: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (separate Dosisarme: 10 mg bzw. 25 mg täglich) vs. Placebo.....	29
Tabelle 9: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm)	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalysen nach Region für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod – Europa / Nordamerika / Afrika (Pool 1) vs. Lateinamerika / Asien (Pool 2).....	32
Abbildung 2: Subgruppenanalysen nach Region für den Endpunkt MACE-3 – Europa / Nordamerika / Afrika (Pool 1) vs. Lateinamerika / Asien (Pool 2).....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	estimated glomerulation filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major adverse cardiovascular events
PG	Plasmaglucose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-12 (Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier zu Empagliflozin in Modul 4 B [2] für die Fragestellung B (Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) eine direkt vergleichende Studie und 2 indirekte Vergleiche vorgelegt. Alle hierbei verwendeten Studien waren bereits aus der ersten Bewertung A14-26 [3] bekannt. Die vom pU vorgelegten Daten waren jedoch unvollständig, zudem bestanden auffällige Diskrepanzen zwischen den Auswertungen des pU in Modul 4 B und den zugehörigen Studienberichten.

Darüber hinaus hatte der pU in Modul 4 D seines Dossiers [4] die Studie EMPA-REG-Outcome (im Folgenden kurz EMPA-REG genannt) vorgelegt. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A16-12 ausführlich bewertet mit dem Ergebnis, dass sie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Der pU hatte zum einen keine Auswertungen vorgelegt, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht hätten. Zum anderen zeigten sich bei der Durchführung der Studie erhebliche Abweichungen von der im Studienprotokoll vorgegebenen „Standardbehandlung“ der Patienten, sodass die Ergebnisse der Studie nicht interpretierbar sind.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [5] und nach der mündlichen Anhörung [6] hat der pU Daten zu den oben genannten Studien nachgereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie 1245.28, dem indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie einer Auswertung der Ergebnisse der Studie EMPA-REG beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

Im folgenden Abschnitt wird auftragsgemäß der direkte Vergleich auf Basis der Studie 1245.28 sowie der indirekte Vergleich auf Basis der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 bewertet. Der pU hat diese Studien zur Beantwortung folgender Fragestellung in seinem Dossier [2] herangezogen: Die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zu Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Gemäß Beschluss des G-BA zur ersten Bewertung von Empagliflozin liegen aus diesen Studien Daten zu einer Unterfragestellung B1 (Kombination mit Metformin) der Fragestellung B vor [7].

2.1.1 Datengrundlage

Für den direkten Vergleich auf Basis der Studie 1245.28 werden nachfolgend die Ergebnisse des Datenschnitts nach 208 Wochen dargestellt. Diese unterscheiden sich von denen der ersten Bewertung von Empagliflozin, da damals nur Ergebnisse zum Datenschnitt nach 104 Wochen zur Verfügung standen.

Für den indirekten Vergleich wird für die Studie 1245.28 der Datenschnitt nach 104 Wochen, für die Studie 1275.1 nach 52 Wochen und für die Studie 1245.23/1245.31 nach 76 Wochen herangezogen. Die Datengrundlage unterscheidet sich daher hinsichtlich der Studien nicht, es wurden jedoch in der vorliegenden Bewertung weitere Endpunkte analysiert, zu denen in der Erstbewertung keine indirekten Vergleiche zur Verfügung standen.

In Modul 4 B [2] des Dossiers liegen Ergebnisse zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten nicht vor. Konkret sind dies die Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, schwere Hypoglykämien, Erkrankungen der Nieren und der Harnwege System Organ Class (SOC) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen SOC.

Darüber hinaus weichen die vom pU in Modul 4 B [2] dargestellten Ergebnisse zum Teil erheblich von den Angaben in Modul 5 ab. Beispielsweise finden sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ($54 \text{ mg/dl} \leq \text{Plasmaglucoose [PG]} \leq 70 \text{ mg/dl}$) im Studienbericht der Studie 1245.28 nach 208 Wochen folgende Angaben: 13 Ereignisse im Empagliflozin-Arm versus 104 Ereignisse im Glimepirid-Arm. Demgegenüber werden in Modul 4 B 17 Ereignisse im Empagliflozin-Arm versus 171 Ereignisse im Glimepirid-Arm genannt. Im vorliegenden Bericht werden bei derartigen Diskrepanzen die Angaben aus den jeweiligen Studienberichten dargestellt.

Es fallen auch Diskrepanzen innerhalb von Modul 5 auf. Beispielsweise werden in den Zusatzanalysen der Studie 1245.28 [8] zum Datenschnitt 104 Wochen für den Endpunkt

Major adverse cardiovascular events-3 (MACE-3) 12 Ereignisse im Empagliflozin-Arm versus 16 Ereignisse im Glimepirid-Arm genannt. Im korrespondierenden Studienbericht [9] werden 12 Ereignisse im Empagliflozin-Arm versus 19 Ereignisse im Glimepirid-Arm genannt. Im vorliegenden Bericht werden jeweils die Angaben aus den Studienberichten dargestellt.

Mit seiner Stellungnahme [5] und nach der mündlichen Anhörung [6] hat der pU Auswertungen zu den Endpunkten Erkrankungen der Nieren und der Harnwege und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen nachgereicht. Daten zu dem Endpunkt schwere Hypoglykämien liegen weiterhin nicht vor und lassen sich aus den sonstigen Unterlagen auch nicht ermitteln. Ergebnisse zu den Endpunkten MACE-3, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall wurden aus den Studienberichten extrahiert.

2.1.2 Direkter Vergleich von Empagliflozin 25 mg versus Glimepirid

Für den Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zu Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) legt der pU die Studie 1245.28 vor.

2.1.2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie 1245.28, ihrer Limitationen sowie tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika, der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in der ersten Nutzenbewertung von Empagliflozin [3].

2.1.2.2 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Ergebnisse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin) (208 Wochen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + Metformin		Glimepirid + Metformin		Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
1245.28					
Mortalität					
Gesamt mortalität	765	8 (1,0)	780	8 (1,0)	1,02 [0,38; 2,70]; > 0,999 ^a
Morbidität					
MACE 3	765	15 (2,0)	780	25 (3,2)	0,61 [0,33; 1,15]; 0,132 ^a
kardiovaskulärer Tod	765	2 (0,3)	780	4 (0,5)	0,51 [0,09; 2,78]; 0,533 ^a
nicht tödlicher Myokardinfarkt	765	4 (0,5)	780	13 (1,7)	0,31 [0,10; 0,96]; 0,032 ^a
nicht tödlicher Schlaganfall	765	10 (1,3)	780	8 (1,0)	1,27 [0,51; 3,21]; 0,683 ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	765	706 (92,3)	780	713 (91,4)	–
SUE	765	161 (21,0)	780	153 (19,6)	1,07 [0,88; 1,31]; 0,533 ^a
Abbruch wegen UE	765	48 (6,3)	780	52 (6,7)	0,94 [0,64; 1,38]; 0,809 ^a
schwere Hypoglykämien	Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.				
symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	765	5 (0,7)	780	84 (10,8) ^b	0,06 [0,02; 0,15]; < 0,001 ^a
symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	765	13 (1,7) ^b	780	104 (13,3) ^b	0,13 [0,07; 0,22]; < 0,001 ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	765	146 (19,1)	780	91 (11,7)	1,64 [1,28; 2,08]; < 0,001 ^a
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse ^c	765	117 (15,3)	780	66 (8,5)	1,81 [1,36; 2,40]; < 0,001 ^a
Genitalinfektionen ^d	765	104 (13,6)	780	30 (3,8)	3,54 [2,38; 5,24]; < 0,001 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [10]) b: Die Angaben aus dem Studienbericht weichen zum Teil erheblich von denen in Modul 4 ab. c: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC) d: Auswertung (vorab) geplant gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PG: Plasmaglukose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin) (208 Wochen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + Met			Glimepirid + Met			Empagliflozin + Met vs. Glimepirid + Met
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	MD ^a [95 %-KI]; p-Wert
1245.28							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)							keine verwertbaren Daten ^b
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht	765	82,52 (0,69)	-3,44 (0,14)	780	83,03 (0,69)	1,21 (0,14)	-4,64 [-5,04; -4,25]; < 0,001
HbA1c	765	7,92 (0,03)	-0,41 (0,03)	780	7,92 (0,03)	-0,34 (0,03)	-0,07 [-0,17; 0,03]; 0,151
a: adjustiert für geografische Region und Behandlung sowie die Ausgangswerte von Gewicht, HbA1c und eGFR							
b: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % bzw. der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.							
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5D visuelle Analogskala; HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Met: Metformin; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Mortalität / Morbidität

Gesamt mortalität

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

MACE 3

Für den Endpunkt MACE 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Komponente nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Empagliflozin.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien liegen keine relevanten Auswertungen vor (siehe auch Dossierbewertung A14-26 zur ersten Bewertung von Empagliflozin [3]).

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigt sich für beide Operationalisierungen ($PG < 54 \text{ mg/dl}$ sowie $54 \text{ mg/dl} \leq PG \leq 70 \text{ mg/dl}$) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Empagliflozin.

Spezifische unerwünschte UE

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse sowie Genitalinfektionen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Empagliflozin.

2.1.2.3 Zusammenfassung des direkten Vergleichs

Tabelle 3 fasst die positiven und negativen Effekte von Empagliflozin auf Basis der direkt vergleichenden Studie 1245.28 zusammen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte für Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (jeweils + Metformin)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität ▪ nicht tödlicher Myokardinfarkt Nebenwirkungen ▪ symptomatische Hypoglykämien	Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege ▪ Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ▪ Genitalinfektionen
PG: Plasmaglukose; vs: versus	

In der Gesamtschau ergibt sich hieraus ein Vorteil von Empagliflozin 25 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin).

2.1.3 Indirekter Vergleich von Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid über den Brückenkompatorator Empagliflozin 25 mg

Für den Vergleich von Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid über den Brückenkompatorator Empagliflozin 25 mg (jeweils in Kombination mit Metformin) hat der pU die Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 vorgelegt.

2.1.3.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Beschreibungen der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika, der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in der ersten Nutzenbewertung von Empagliflozin [3] und in dem zugehörigen Addendum [11].

2.1.3.2 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31. Diese wurden zum Teil schon in dem Addendum zur ersten Bewertung von Empagliflozin [11] dargestellt. Für die vorliegende Bewertung liegen zusätzlich die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, MACE-3, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Abbruch wegen UE und Genitalinfektionen vor.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimепирid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	0 (0)	214	0 (0)	n. b.
1275.1 (52 W)	140	1 (0,7)	141	0 (0)	3,02 [0,12; 73,54]; 0,369 ^a
Gesamt					
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	5 (0,6)	765	5 (0,7)	POR 1,00 [0,29; 3,47]; > 0,999
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					3,08 [0,10; 94.44]; 0.519 ^c
Morbidität					
MACE 3					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	0 (0)	214	2 (0,9)	0,20 [0,01; 4,08]; 0,159 ^a
1275.1 (52 W)	140	1 (0,7)	141	0 (0)	3,02 [0,12; 73,54]; 0,367 ^a
Gesamt					
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	19 (2,4)	765	12 (1,6)	1,55 [0,76; 3,18]; 0,249 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					0,47 [0,03; 7,57]; 0,597 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Vergleich Studie					
kardiovaskulärer Tod					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	0 (0)	214	0 (0)	n. b.
1275.1 (52 W)	140	0 (0)	141	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	5 (0,6)	765	1 (0,1)	4,90 [0,57; 41,88]; 0,129 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					n. b.
nicht tödlicher Myokardinfarkt					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	0 (0)	214	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,03]; 0,369 ^a
1275.1 (52 W)	140	1 (0,7)	141	0 (0)	3,02 [0,12; 73,54]; 0,369 ^a
Gesamt					1,00 [0,10; 9,54]; 0,998 ^d
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	9 (1,2)	765	3 (0,4)	2,94 [0,80; 10,83]; 0,097 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					0,34 [0,03; 4,6]; 0,416 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Vergleich Studie					
nicht tödlicher Schlaganfall					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	0 (0)	214	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,03]; 0,369 ^a
1275.1 (52 W)	140	0 (0)	141	0 (0)	n. b.
Gesamt					
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	5 (0,6) ^d	765	8 (1,0) ^d	0,61 [0,20; 1,87]; 0,530 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					0,54 [0,02; 15,8]; 0,718 ^d
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	174 (80,2)	214	154 (72,0)	—
1275.1 (52 W)	140	96 (68,6)	141	103 (73,0)	—
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	673 (86,3)	765	661 (86,4)	—

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SUE					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	19 (8,8)	214	17 (7,9)	1,10 [0,59; 2,06]; 0,824 ^a
1275.1 (52 W)	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
Gesamt					0,92 [0,54; 1,58]; 0,775
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	89 (11,4)	765	119 (15,6)	0,73 [0,57; 0,95]; 0,018 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					1,27 [0,70; 2,29]; 0,445 ^d
Abbruch wegen UE					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	7 (3,2)	214	12 (5,6)	0,58 [0,23; 1,43]; 0,247 ^a
1275.1 (52 W)	140	9 (6,4)	141	4 (2,8)	2,27 [0,71; 7,19]; 0,157 ^a
Gesamt					Heterogenität: p=0,068, I ² =70,0 %
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	34 (4,4)	765	39 (5,1)	0,86 [0,55; 1,34]; 0,533 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 vs. 1245.28					0,67 [0,24; 1,86]; 0,445 ^d
1275.1 vs. 1245.28					2,65 [0,77; 9,15]; 0,123 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)(Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
schwere Hypoglykämien					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)					Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.
1275.1 (52 W)					Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.
Gesamt					n. b.
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)					Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					n. b.
symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	2 (0,9)	214	2 (0,9)	POR: 0,99 [0,14; 7,05]; > 0,999 ^a
1275.1 (52 W)	135	1 (0,7)	135	0 (0)	3,00 [0,12; 72,99] ^e ; 0,497 ^a
Gesamt					1,33 [0,25; 7,05]; 0,734 ^c
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	62 (7,9)	765	5 (0,7)	12,16 [4,92; 30,08]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					0,11 [0,02; 0,73]; 0,022 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG < 70 mg/dl)					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	4 (1,8)	214	6 (2,8)	0,66 [0,19; 2,30]; 0,520 ^a
1275.1 (52 W)	135	1 (0,7)	135	1 (0,7)	POR: 1,00 [0,06; 16,07]; > 0,999 ^a
Gesamt					0,71 [0,23; 2,21]; 0,549 ^c
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	104 (13,3)	765	8 (1,0)	12,75 [6,25; 25,99]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					0,06 [0,01; 0,21]; < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^f					
Intervention vs. Brückenkomparator					
1245.23/31 (76 W)	217	17 (7,8)	214	15 (7,0)	1,12 [0,57; 2,18]; 0,808 ^a
1275.1 (52 W)	140	9 (6,4)	141	14 (9,9)	0,65 [0,29; 1,45]; 0,294 ^a
Gesamt					0,89 [0,53; 1,51]; 0,671 ^d
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
1245.28 (104 W)	780	55 (7,1)	765	112 (14,6)	0,48 [0,35; 0,65]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich ^b :					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					1,86 [1,01; 3,42]; 0,047 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse^f					
Intervention vs. Brückenkompator					
1245.23/31 (76 W)	217	13 (6,0)	214	11 (5,1)	1,17 [0,53; 2,54]; 0,769 ^a
1275.1 (52 W)	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
Gesamt					0,90 [0,48; 1,69]; 0,746 ^d
Vergleichstherapie vs. Brückenkompator					
1245.28 (104 W)	780	46 (5,9)	765	91 (11,9)	0,50 [0,35; 0,70]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					1,82 [0,89; 3,71]; 0,101 ^d
Genitalinfektionen^g					
Intervention vs. Brückenkompator					
1245.23/31 (76 W)	217	18 (8,3)	214	20 (9,3)	0,89 [0,48; 1,63]; 0,769 ^a
1275.1 (52 W)	140	11 (7,9)	141	12 (8,5)	0,92 [0,42; 2,02]; 0,896 ^a
Gesamt					0,90 [0,56; 1,46]; 0,670 ^d
Vergleichstherapie vs. Brückenkompator					
1245.28 (104 W)	780	17 (2,2)	765	90 (11,8)	0,19 [0,11; 0,31]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Intervention vs. Vergleichstherapie					
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28					4,86 [2,42; 9,79]; < 0,001 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)(Fortsetzung)

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [10]) b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [12] c: Berechnung basierend auf RR in allen Studien d. eigene Berechnung e: eigene Berechnung, RR mit Korrekturfaktor 0,5 f: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC) g: Boehringer Ingelheim customised MedDRA query Empa: Empagliflozin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Met: Metformin; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen
--

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)

Endpunkt- kategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met			Empa 25 mg + Met			Gruppen- unterschied
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	
Endpunkt Studie							MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)							
Intervention vs. Brückenkomparator							
1245.23/ 31 (76 W)			Endpunkt in der Studie 1245.23/31 nicht erhoben				
1275.1 (52 W)	105	79,3 (17,1 ^c)	3,5 (17,8 ^c)	113	79,8 (17,1 ^c)	5,0 (18,4 ^c)	k. A.
Gesamt							k. A.
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator							
1245.28 (104 W)			keine verwertbaren Daten ^d				
adjustierter indirekter Vergleich ^e :							
Intervention vs. Vergleichstherapie							
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28							k. A.
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht							
Intervention vs. Brückenkomparator							
1245.23/ 31 (76 W)	217	81,59 (1,26)	-2,39 (0,21)	213	82,21 (1,32)	-2,65 (0,21)	k. A.
1275.1 (52 W)	137	85,69 (1,57)	-2,93 (0,32)	140	87,68 (1,49)	-2,80 (0,32)	k. A.
Gesamt							k. A.
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator							
1245.28 (104 W)	780	83,03 (0,69)	1,34 (0,13)	765	82,52 (0,69)	-3,12 (0,13)	-4,46 [-4,81; -4,10] < 0,001
adjustierter indirekter Vergleich ^e :							
Intervention vs. Vergleichstherapie							
1245.23/31 und 1275.1 vs. 1245.28							k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)
(Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met			Empa 25 mg + Met			Gruppen- unterschied
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	
Endpunkt Studie							MD^b [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c							
Intervention vs. Brückenkompator							
1245.23/ 31 (76 W)	217	7,94 (0,05)	-0,62 (0,05)	213	7,86 (0,06)	-0,74 (0,05)	0,12 [-0,02; 0,27]; k. A.
1275.1 (52 W)	137	8,00 (0,08)	-0,69 (0,07)	140	8,02 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,04 [-0,25; 0,17]; k. A.
Gesamt							Heterogen, p=0,19, I ² =47 %
Vergleichstherapie vs. Brückenkompator							
1245.28 (104 W)	780	7,92 (0,03)	-0,55 (0,03)	765	7,92 (0,03)	-0,66 (0,03)	0,11 [-0,02; 0,19]; k. A.
adjustierter indirekter Vergleich^c:							
Intervention vs. Vergleichstherapie							
1245.23/31 vs. 1245.28							0,01 [-0,15; 0,17]; k. A.
1275.1 vs. 1245.28							-0,15 [-0,38; 0,08]; k. A.
a: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population b: adjustiert nach Baselinewerten HbA1c sowie eGFR, geografische Region und Behandlung c: Standardabweichung d: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % bzw. der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt. e: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [12] Empa: Empagliflozin; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5D visuelle Analogskala; HbA1c: Glykohämoglobin; ITT: intention to treat; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; Met: Metformin; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus; W: Wochen							

Mortalität / Morbidität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

MACE-3

Für den Endpunkt MACE 3 zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien liegen keine relevanten Auswertungen vor.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich für beide Operationalisierungen ($PG < 54 \text{ mg/dl}$ sowie $54 \text{ mg/dl} \leq PG \leq 70 \text{ mg/dl}$) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Empagliflozin.

Spezifische unerwünschte UE

Für den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Genitalinfektionen zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Empagliflozin.

2.1.3.3 Zusammenfassung des indirekten Vergleichs

Tabelle 6 fasst die positiven und negativen Effekte von Empagliflozin 10 mg zusammen

Tabelle 6: Positive und negative Effekte für Empagliflozin 10 mg, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin)

Positive Effekte	Negative Effekte
Nebenwirkungen ▪ symptomatische Hypoglykämien	Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege ▪ Genitalinfektionen
vs: versus	

Im indirekten Vergleich lässt sich in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin) ableiten.

2.2 Studie EMPA-REG

Die Studie EMPA-REG wurde bereits in der Dossierbewertung A16-12 ausführlich bewertet. Ergebnis dieser Bewertung war, dass auf Basis der im Dossier des pU vorliegenden Informationen die Studie EMPA-REG weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet ist, noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“.

- Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA war nicht möglich, weil in der Studie EMPA-REG die Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt wurde. Beispielsweise wurden Patienten, bei denen die Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoffen unzureichend war, nicht auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Human-)Insulin, ggf. plus Metformin, umgestellt. Stattdessen wurde die bestehende Therapie fortgesetzt, und nach 3 Monaten war eine beliebige Therapieanpassung möglich. Der pU hatte im Dossier überdies selbst die EMPA-REG-Studie nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bewertet².
- Die Studie EMPA-REG war auch für den Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Zum einen war „Standardtherapie“ nur insoweit definiert, als dass die Behandlung lokalen Leitlinien folgen sollte. Da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde, kann daher nicht von einem einheitlichen „Standard“ ausgegangen werden. Konkrete Informationen dazu, welche Vorgaben in lokalen Leitlinien jeweils enthalten waren, welche Gemeinsamkeiten es zwischen den Leitlinien gab und wodurch sie sich unterschieden, lagen nicht vor. Zum anderen war eine an Leitlinien orientierte Behandlung in der Studie EMPA-REG trotz entsprechender Vorgabe gar nicht zu erkennen. Denn obwohl gemäß Einschlusskriterien nur Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung in die EMPA-REG-Studie eingeschlossen wurden, die einer Therapieeskalation bedurft hätten, war eine solche weder in den Blutzuckerwerten im Studienverlauf der EMPA-REG-Studie noch in relevanten Anpassungen der blutzuckersenkenden Therapie sichtbar.

Eine ausführliche Darstellung des Designs der EMPA-REG-Studie, der Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten sowie der oben genannten Punkten findet sich in der Dossierbewertung A16-12 [1]. Das vorliegende Addendum enthält darüber hinaus auftragsgemäß eine Darstellung der Ergebnisse der EMPA-REG-Studie.

² Mit seinen Stellungnahmen hatte der pU Daten zu einer ausgewählten Teilpopulation (Patienten, die mit Insulin plus Metformin behandelt wurden) vorgelegt, die eine Subgruppe der Fragestellung C der Dossierbewertung A16-12 darstellt. Diese Daten sind jedoch ebenfalls nicht für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da auch in dieser Teilpopulation offenbar keine Therapieeskalation durchgeführt wurde, die einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde. Dies ergibt sich aus den Informationen zur Therapieeskalation in der Gesamtpopulation. Spezifische Informationen zur Therapieeskalation für die genannte Teilpopulation legt der pU in seiner Stellungnahme nicht vor.

Ergebnisse der EMPA-REG-Studie

In seinem Dossier hat der pU primär die Gesamtpopulation der EMPA-REG-Studie für seine Bewertung herangezogen. Zusätzlich hat er Subgruppenanalysen zu ausgewählten (nicht allen präspezifizierten, s. u.) Subgruppen vorgelegt, aus diesen jedoch keine von der Bewertung in der Gesamtpopulation abweichenden Schlussfolgerungen gezogen.

Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der EMPA-REG-Studie finden sich in Anhang A der vorliegenden Bewertung. Dabei werden sowohl die Ergebnisse für die gepoolten Empagliflozinarme gegenüber Placebo als auch separat die Ergebnisse der beiden Dosisarme von Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg täglich) dargestellt.

Vorteil für Empagliflozin gegenüber nicht-leitlinien-konformer Behandlung in der Studienpopulation, zulassungskonforme Bewertung jedoch nicht möglich

Ergebnisse in der Studienpopulation

Die in Anhang A dargestellten Ergebnisse zeigen für einige der relevanten Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Empagliflozin (gepoolte Analyse für beide Dosisarme; Ergebnisse zu einzelnen Dosisarmen im Wesentlichen konsistent).

Dies gilt insbesondere für die Gesamtmortalität (hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt³), für Endpunkte zur Herzinsuffizienz sowie für den Endpunkt Nierenversagen. Bei nicht tödlichen Herzinfarkten und der gemeinsamen Betrachtung von tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Bei Schlaganfällen zeigt sich eine Effektrichtung zuungunsten von Empagliflozin, das Ergebnis ist ebenfalls nicht statistisch signifikant. Bei Endpunkten zu diabetesbedingten Augenerkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Ergebnisse zu UE-Gesamtraten (SUE und Abbrüche wegen UE) sind nicht verwertbar, da bei diesen Endpunkten auch die Folgekomplikationen erfasst wurden, die bereits in den oben genannten Endpunkten abgebildet sind (zur Illustration siehe Tabelle 9 in Anhang A zu häufigsten SUE). Analysen zu UE-Gesamtraten ohne Erfassung der Folgekomplikationen hat der pU nicht vorgelegt. Bezüglich spezifischer UE zeigt sich kein auffälliger Unterschied im Auftreten von Hypoglykämien, wobei keine verwertbaren Auswertungen zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ vorlagen. Für die Endpunkte „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse“ (SOC) und „Genitalinfektionen“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin, während bei der SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist.

Insbesondere aufgrund des Ergebnisses zur Gesamtmortalität überwiegen die in der EMPA-REG-Studie beobachteten Vorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo (zusätzlich zu einer

³ Von 463 Todesfällen waren 309 kardiovaskulär bedingt (67 %). Von diesen wiederum wurden 124 Todesfälle als kardiovaskulär beurteilt, obwohl sie „non-assessable“ waren [13]. Diese potenziell fehlerhafte Zuordnung beeinflusst die Aussage zur Gesamtmortalität nicht.

nicht-leitlinien-konformen Behandlung). Allerdings ist unklar, ob dies auch für diejenigen Patienten gilt, die in der EMPA-REG-Studie zulassungskonform behandelt wurden, denn solche Analysen liegen nicht vor.

Relevanter Anteil der EMPA-REG-Studie nicht zulassungskonform behandelt

Gemäß Fachinformation ist ein Therapiebeginn mit Empagliflozin für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml / min / 1,73 m² nicht zugelassen [14]. Der pU geht diesbezüglich in seinem Dossier inkonsistent vor: Er berücksichtigt dies bei den Fragestellungen A bis D (Module A bis C, Bewertung jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, siehe Dossierbewertung A16-12), nicht jedoch bei der Bewertung der EMPA-REG-Studie. In der EMPA-REG-Studie lag die eGFR bei 26 % der Patienten unter 60 ml / min / 1,73 m². Bezogen auf den Behandlungsarm der Patienten, die 25 mg täglich erhalten haben (und damit auch bezogen auf die Auswertung der gepoolten Empagliflozin-Arme) ist der Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten vermutlich noch größer. Denn bei Patienten, bei denen die eGFR über 60 ml / min / 1,73 m² liegt, aber im Verlauf der Behandlung mit 25 mg Empagliflozin diesen Wert unterschreitet, ist eine Dosisreduktion auf 10 mg Empagliflozin täglich erforderlich [14]. Dies war in der EMPA-REG-Studie nicht vorgesehen. Welchen Anteil derjenigen Patienten des 25-mg-Arms, die zu Studienbeginn einen eGFR-Wert über 60 ml / min / 1,73 m² hatten, dies betraf, ist unklar.

Insgesamt kann daher auf Basis der Gesamtpopulation keine Aussage zur zulassungskonformen Anwendung von Empagliflozin getroffen werden.

Eine weitere Abweichung von der Fachinformation in der EMPA-REG-Studie stellt der Einsatz von Empagliflozin in der Monotherapie ohne Nachweis einer Metformin-Unverträglichkeit dar. Für die Aussagekraft der EMPA-REG-Studie ist dies allerdings irrelevant, da weniger als 2 % der Studienpopulation mit Empagliflozin in der Monotherapie behandelt wurden. Daraus ergibt sich jedoch, dass die EMPA-REG-Studie für die Empagliflozin-Monotherapie auch unabhängig von den sonstigen Defiziten keine Aussage liefern kann.

Subgruppenanalysen des pU selektiv, Auswertungen zu regionalen Einflüssen unzureichend

Subgruppenanalysen liegen nicht zu allen präspezifizierten Merkmalen vor

Der pU hat in seinem Dossier verschiedene Subgruppenanalysen herangezogen und in Modul 4 dargestellt. Entgegen den Vorgaben in den Dossiervorlagen des G-BA hat der pU jedoch in Modul 4 nicht alle, sondern nur eine Auswahl der in der Studie präspezifizierten Subgruppenmerkmale beschrieben. Der pU begründet dies mit der Verfügbarkeit von Analysen zu einzelnen Endpunkten. Dies ist jedoch zum einen nicht nachvollziehbar, weil er über die Individualdaten der Studie verfügt und auch in größerem Umfang Zusatzanalysen speziell für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt hat [15]. Zum anderen liegen in

eben jenen Zusatzanalysen in Modul 5 teilweise Subgruppenanalysen vor, die der pU nicht für seine Bewertung in Modul 4 heranzieht.

Regionale Effekte nicht abschließend zu klären

Aus den in Modul 4 des Dossiers vorliegenden Analysen ergeben sich für einige der Merkmale Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation. Dies gilt auch für solche Merkmale, die mit der Versorgung der Patienten zusammenhängen können, wie z. B. die Region.

In der Dossierbewertung A16-12 wurde beschrieben, dass die in den Regionen Asien und Lateinamerika beobachteten Effekte teilweise so in Europa nicht sichtbar sind (d. h. sich entweder qualitativ oder quantitativ von diesen unterscheiden). Sowohl für den primären Endpunkt MACE-3 der EMPA-REG-Studie als auch für dessen Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität, die der pU als wesentlichen Endpunkt zur Begründung eines Zusatznutzens von Empagliflozin heranzieht, und nicht tödliche Schlaganfälle zeigt sich beispielsweise jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Region ($p = 0,128$ bzw. $p = 0,145$ bzw. $p = 0,083$). Zu diesem Merkmal liegen 5 Kategorien (Regionen) vor: Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien und Afrika. Die Effektschätzer der Regionen Lateinamerika und Asien unterscheiden sich beim Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität dabei, wie in der Dossierbewertung A16-12 bereits dargestellt, deutlich von denen der anderen Regionen. Eine entsprechende Subgruppenanalyse der Regionen Lateinamerika und Asien auf der einen Seite gegenüber den anderen 3 Regionen auf der anderen Seite zeigt dem entsprechend einen Beleg für eine Interaktion zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,01$; siehe Abbildung 1 in Anhang A). Das Ergebnis ist dabei auch für die Gruppe der Regionen inklusive Europa statistisch signifikant, der Effekt jedoch geringer ausgeprägt als in der Gruppe Lateinamerika / Asien. Ein ähnliches Bild zeigt sich für den Endpunkt MACE-3, wobei das Ergebnis der Gruppe der Regionen inklusive Europa nicht statistisch signifikant ist (siehe Abbildung 2 in Anhang A). Für den Endpunkt nichttödliche Schlaganfälle zeigt sich ein anderes Bild: hier liegt für das Merkmal Region ebenfalls ein Hinweis auf Interaktion vor ($p = 0,083$). Dabei zeigt sich ein Nachteil von Empagliflozin in der Region Europa (HR 2,06 [1,23; 3,46]; $p = 0,006$; siehe Abbildung 17 in der Dossierbewertung A16-12), während sich in den übrigen Regionen kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt (Abbildungen 18 bis 21 in der Dossierbewertung A16-12).

Wie in der Dossierbewertung A16-12 erwähnt geben die genannten Ergebnisse Anlass zu weiteren Analysen zum Einfluss der Regionen über diese Subgruppenanalysen hinaus. Insbesondere wären Analysen nach Region zu Blutzucker- und Blutdruckverläufen sowie zur Blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapie notwendig. Diese hat der pU jedoch auch im Stellungnahmeverfahren nicht vorgelegt. Ebenso wären im vorliegenden Fall Analysen sinnvoll, die die Versorgungssituation in Europa differenziert berücksichtigen, da diese potenziell heterogen ist: Die vom pU gebildete Region Europa enthält in größerem Umfang Zentren aus osteuropäischen Ländern (insgesamt wurden ca. 46 % der Patienten, die der Region Europa zugeordnet wurden, in diesen Ländern behandelt).

Nachgereichte Analysen des pU bestätigen unzureichende „Standardbehandlung“

In der mündlichen Anhörung hatte der pU auf verschiedene Sensitivitätsanalysen hingewiesen, die aus seiner Sicht die Robustheit der Ergebnisse der EMPA-REG-Studie zeigen. Die meisten dieser Sensitivitätsanalysen adressieren das Problem, dass die „Standardbehandlung“ entgegen der Vorgaben im Studienprotokoll unzureichend war, nicht und sind daher auch nicht geeignet, dieses Argument zu entkräften. Wie oben beschrieben fehlen unter anderem Auswertungen zur genaueren Analyse regionaler Unterschiede, sowohl hinsichtlich der „Standardtherapie“ als auch hinsichtlich der Ergebnisse der EMPA-REG-Studie.

Eine der vom pU nachgereichten Analysen adressiert zwar die Behandlungsqualität, und zwar der antihypertensiven und der lipidsenkenden Behandlung, die ebenfalls gemäß Studienprotokoll als Teil der Standardbehandlung leitlinienkonform erfolgen sollte. Sie zeigt jedoch nicht, dass die „Standardbehandlung“ ausreichend war, im Gegenteil.

Die Analyse des pU betrachtet 2 Subgruppen von Patienten: solche, die bezüglich blutdruck- und lipidsenkender Therapie ausreichend therapiert waren, und solche, die dies nicht waren. Ausreichend therapiert wurde dabei definiert als ein Blutdruckwert unter 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch sowie ein LDL-Cholesterin-Wert unter 100 mg/dl. Die Werte für diese 3 Parameter wurden für jeden Patient als Mittelwert über den Studienverlauf ermittelt. Das Merkmal ist demnach durch die Behandlung selbst beeinflusst und daher für Subgruppenanalysen, wie der pU sie durchgeführt hat, ungeeignet, da eine randomisierte Zuordnung zu den jeweiligen Gruppen nicht mehr gewährleistet ist. Die Anzahl der den beiden Gruppen zugeordneten Patienten beschreibt jedoch die Behandlungsqualität der blutdruck- und lipidsenkenden Therapie: Insgesamt wurde nach dieser Analyse bei 3400 von 7020 Patienten (48 %) eine unzureichende Blutdruck- und Lipidkontrolle festgestellt, obwohl die Blutdruck- und Lipidkontrolle ebenfalls erklärtes Behandlungsziel der „Standardbehandlung“ war. Der Anteil der unzureichend behandelten Patienten lag dabei mit 51 % in der Vergleichsgruppe höher als in der Empagliflozingruppe (gepoolte Dosisarme, 47 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,002$).

Zusammenfassend stellt die Behandlungsqualität in der EMPA-REG-Studie nicht nur bezüglich der Blutzucker-, sondern auch bezüglich der Blutdruckbehandlung nicht annähernd die Ansprüche an eine solche Therapie in Deutschland dar, wie sie z. B. im entsprechenden Disease Management Programm formuliert sind. Was die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie für Deutschland bedeuten, bleibt somit unklar.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. 30.05.2016 [Zugriff: 21.07.2016]. (IQWiG Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin (Jardiance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B: Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.02.2016 [Zugriff: 21.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1374/2016-02-26_Modul4B_Empagliflozin.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. 13.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin (Jardiance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 D: Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.02.2016 [Zugriff: 21.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1376/2016-02-26_Modul4D_Empagliflozin.pdf.
5. Boehringer Ingelheim Pharma. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 399: Empagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
6. Boehringer Ingelheim Pharma. Boehringer Ingelheim Pharma. Nutzenbewertung Empagliflozin (Jardiance): 2016-03-01-D-2014; Nachreichung von Unterlagen zur Stellungnahme vom 22.06.2016 und zur mündlichen Anhörung vom 11.07.2016 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
7. 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 [online]. 05.02.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.
8. Boehringer Ingelheim. Studie 1245.28. Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2014.

9. Boehringer Ingelheim. Studienbericht Studie 1245.28. Ingelheim am Rhein: 2014.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26): Auftrag A14-50 [online]. 16.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 271). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
13. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document; Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting: The committee will discuss supplemental new drug application (sNDA) 204629, empagliflozin (JARDIANCE) tablets, and sNDA 206111, empagliflozin and metformin hydrochloride (SYNJARDY) tablets. [online]. [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm508422.pdf>.
14. Boehringer Ingelheim. Jardiance 25 mg Filmdabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020249>.
15. Boehringer Ingelheim. EMPA-REG-Outcome, Study 1245.25 Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2016.

Anhang A – Ergebnisse der Studie EMPA-REG

Tabelle 7: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (gepoolte Dosisarme) vs. Placebo

Studie	Empagliflozin		Placebo		Empagliflozin vs. Placebo
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
EMPA-REG					
Mortalität / Morbidität					
Gesamt mortalität	4687	269 (5,7)	2333	194 (8,3)	0,68 [0,57; 0,82]; < 0,001
MACE 3	4687	490 (10,5)	2333	282 (12,1)	0,86 [0,74; 0,99]; 0,038
kardiovaskulärer Tod	4687	172 (3,7)	2333	137 (5,9)	0,62 [0,49; 0,77]; < 0,001
nicht tödlicher Myokardinfarkt	4687	213 (4,5)	2333	121 (5,2)	0,87 [0,70; 1,09]; 0,219
nicht tödlicher Schlaganfall	4687	150 (3,2)	2333	60 (2,6)	1,24 [0,92; 1,67]; 0,164
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	4687	223 (4,8)	2333	126 (5,4)	0,87 [0,70; 1,09]; 0,230
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	4687	164 (3,5)	2333	69 (3,0)	1,18 [0,89; 1,56]; 0,257
TIA	4687	39 (0,8)	2333	23 (1,0)	0,85 [0,51; 1,42]; 0,537
Herzinsuffizienz					
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	4687	126 (2,7)	2333	95 (4,1)	0,65 [0,50; 0,85]; 0,002
schwere Herzinsuffizienz (SMQ)	4687	192 (4,1)	2333	136 (5,8)	0,69 [0,55; 0,86]; 0,001
Retinale Photokoagulation	4687	41 (0,9)	2333	29 (1,2)	0,69 [0,43; 1,12]; 0,134
Glaskörperblutung	4687	30 (0,6)	2333	16 (0,7)	0,93 [0,51; 1,71]; 0,815
diabetesbedingte Erblindung	4687	4 (0,1)	2333	2 (0,1)	n. b.
Nierenversagen ^a	4645	70 (1,5)	2323	60 (2,6)	0,56 [0,39; 0,79]; < 0,001
Nebenwirkungen					RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	4687	4230 (90,2)	2333	2139 (91,7)	–
SUE	4687	1789 (38,2)	2333	988 (42,3)	nicht verwertbar ^b
Abbruch wegen UE	4687	813 (17,3)	2333	453 (19,4)	nicht verwertbar ^b
schwere Hypoglykämien		Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.			
symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	4687	522 (11,1)	2333	259 (11,1)	1,00 [0,87; 1,15]; 0,973 ^c
symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	4687	460 (9,8)	2333	231 (9,9)	0,99 [0,85; 1,15]; 0,940 ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^d	4687	912 (19,5)	2333	492 (21,1)	0,92 [0,84; 1,02]; 0,111 ^c
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^d	4687	438 (9,3)	2333	136 (5,8)	1,60 [1,33; 1,93]; < 0,001 ^c
Genitalinfektionen ^e	4687	301 (6,4)	2333	42 (1,8)	3,57 [2,59; 4,91]; < 0,001 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (gepoolte Dosisarme) vs. Placebo (Fortsetzung)

a: Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ergebnisse zum Endpunkt „Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie“ sind hierzu konsistent bei unpräziser Effektschätzung (HR: 0,45 [0,21; 0,97]; $p = 0,041$) b: Gesamtraten aufgrund der Erfassung von Folgekomplikationen nicht verwertbar. c: eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Andrés [10]) d: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC) e: Auswertung (vorab) geplant gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage f: eigene Berechnung des p-Werts, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [10]) Empa: Empagliflozin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PG: Plasmaglukose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 8: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (separate Dosisarme: 10 mg bzw. 25 mg täglich) vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empa 10 mg		Empa 25 mg		Placebo		Empa10 mg vs. Placebo	Empa 25 mg vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	HR [95 %-KI]; p-Wert
EMPA-REG								
Mortalität / Morbidität								
Gesamt mortalität	2345	137 (5,8)	2342	132 (5,6)	2333	194 (8,3)	0,70 [0,56; 0,87]; 0,001	0,67 [0,54; 0,83]; < 0,001
MACE 3	2345	243 (10,4)	2342	247 (10,5)	2333	282 (12,1)	0,85 [0,72; 1,01]; 0,067	0,86 [0,73; 1,02]; 0,087
kardiovaskulärer Tod	2345	90 (3,8)	2342	82 (3,5)	2333	137 (5,9)	0,65 [0,50; 0,85]; 0,002	0,59 [0,45; 0,77]; < 0,001
nicht tödlicher Myokardinfarkt	2345	96 (4,1)	2342	117 (5,0)	2333	121 (5,2)	0,79 [0,60; 1,03]; 0,077	0,95 [0,74; 1,23]; 0,711
nicht tödlicher Schlaganfall	2345	77 (3,3)	2342	73 (3,1)	2333	60 (2,6)	1,27 [0,91; 1,79]; 0,159	1,20 [0,85; 1,69]; 0,295
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	2345	101 (4,3)	2342	122 (5,2)	2333	126 (5,4)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,085	0,95 [0,74; 1,22]; 0,714
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	2345	85 (3,6)	2342	79 (3,4)	2333	69 (3,0)	1,22 [0,89; 1,68]; 0,212	1,13 [0,82; 1,56]; 0,459
TIA	2345	19 (0,8)	2342	20 (0,9)	2333	23 (1,0)	0,83 [0,45; 1,53]; 0,560	0,87 [0,48; 1,58]; 0,636
Herzinsuffizienz (HI)								
Hospitalisierung wegen HI	2345	60 (2,6)	2342	66 (2,8)	2333	95 (4,1)	0,62 [0,45; 0,86]; 0,004	0,68 [0,50; 0,93]; 0,017
schwere HI (SMQ)	2345	99 (4,2)	2342	93 (4,0)	2333	136 (5,8)	0,72 [0,55; 0,93]; 0,012	0,67 [0,51; 0,87]; 0,003
Retinale Photokoagulation	2345	20 (0,9)	2342	21 (0,9)	2333	29 (1,2)	0,68 [0,38; 1,20]; 0,183	0,71 [0,41; 1,25]; 0,233
Glaskörperblutung	2345	17 (0,7)	2342	13 (0,6)	2333	16 (0,7)	1,06 [0,54; 2,10]; 0,866	0,80 [0,39; 1,67]; 0,553
diabetesbedingte Erblindung	2345	1 (< 0,1)	2342	3 (0,1)	2333	2 (0,1)	n. b.	n. b.
Nierenversagen ^a	2323	42 (1,8)	2322	28 (1,2)	2323	60 (2,6)	0,67 [0,45; 1,00]; 0,048	0,44 [0,28; 0,69]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Empagliflozin (separate Dosisarme: 10 mg bzw. 25 mg täglich) vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empa 10 mg		Empa 25 mg		Placebo		Empa10 mg vs. Placebo	Empa 25 mg vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen								
UE (ergänzend darg.)	2345	2112 (90,1)	2342	2118 (90,4)	2333	2139 (91,7)	–	–
SUE	2345	876 (37,4)	2342	913 (39,0)	2333	988 (42,3)	nicht verwertbar ^b	nicht verwertbar ^b
Abbruch wegen UE	2345	416 (17,7)	2342	397 (17,0)	2333	453 (19,4)	nicht verwertbar ^b	nicht verwertbar ^b
schwere Hypoglykämien	Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.							
symptomatische Hypoglykämien								
PG < 54 mg/dl	2345	257 (11,0)	2342	265 (11,3)	2333	259 (11,1)	0,99 [0,84; 1,16]; 0,917 ^c	1,02 [0,87; 1,20]; 0,878 ^c
54 ≤ PG ≤ 70 mg/dl	2345	240 (10,2)	2342	220 (9,4)	2333	231 (9,9)	1,03 [0,87; 1,23]; 0,770 ^c	0,95 [0,80; 1,13]; 0,574 ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^d	2345	454 (19,4)	2342	458 (19,6)	2333	492 (21,1)	0,92 [0,82; 1,03]; 0,147 ^c	0,93 [0,83; 1,04]; 0,248 ^c
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^d	2345	218 (9,3)	2342	220 (9,4)	2333	136 (5,8)	1,59 [1,30; 1,96]; < 0,001 ^c	1,61 [1,31; 1,98]; < 0,001 ^c
Genitalinfektionen ^e	2345	153 (6,5)	2342	148 (6,3)	2333	42 (1,8)	3,62 [2,59; 5,07]; < 0,001 ^f	3,51 [2,50; 4,92]; < 0,001 ^f
a: Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ergebnisse zum Endpunkt „Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie“ sind hierzu konsistent bei unpräziser Effektschätzung (Empagliflozin 10 mg: HR 0,21 [0,06; 0,74], p = 0,015; Empagliflozin 25 mg: HR 0,70 [0,31; 1,57]; p = 0,381) b: Gesamtraten aufgrund der Erfassung von Folgekomplikationen nicht verwertbar. c: eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Andrés [10]) d: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC) e: Auswertung (vorab) geplant gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage f: eigene Berechnung des p-Werts, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [10]) Empa: Empagliflozin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PG: Plasmaglukose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

Tabelle 9: Ergebnisse der EMPA-REG-Studie: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin N = 4687	Placebo N = 2333
EMPA-REG		
Gesamtrate SUE	1789 (38,2)	988 (42,3)
Infections and infestations	360 (7,7)	213 (9,1)
Pneumonia	79 (1,7)	53 (2,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	219 (4,7)	87 (3,7)
Metabolism and nutrition disorders	79 (1,7)	61 (2,6)
Nervous system disorders	306 (6,5)	159 (6,8)
Cerebrovascular accident	83 (1,8)	31 (1,3)
Transient ischaemic attack	53 (1,1)	23 (1,0)
Cardiac disorders	652 (13,9)	398 (17,1)
Angina unstable	155 (3,3)	87 (3,7)
Cardiac failure	66 (1,4)	55 (2,4)
Myocardial infarction	94 (2,0)	47 (2,0)
Acute myocardial infarction	80 (1,7)	42 (1,8)
Coronary artery disease	50 (1,1)	46 (2,0)
Cardiac failure congestive	65 (1,4)	45 (1,9)
Angina pectoris	78 (1,7)	32 (1,4)
Vascular disorders	191 (4,1)	116 (5,0)
Peripheral arterial occlusive disease	58 (1,2)	23 (1,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	101 (2,2)	75 (3,2)
Gastrointestinal disorders	169 (3,6)	85 (3,6)
Hepatobiliary disorders	51 (1,1)	19 (0,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	48 (1,0)	29 (1,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	135 (2,9)	78 (3,3)
Renal and urinary disorders	112 (2,4)	73 (3,1)
Acute kidney injury	45 (1,0)	32 (1,4)
General disorders and administration site conditions	154 (3,3)	94 (4,0)
Chest pain	65 (1,4)	28 (1,2)
Investigations	33 (0,7)	29 (1,2)
Injury, poisoning and procedural complications	129 (2,8)	77 (3,3)
a: MedDRA Version 18.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Empagliflozin vs. Placebo - EMPA-REG Outcome Studie
Kardiovaskulärer Tod
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

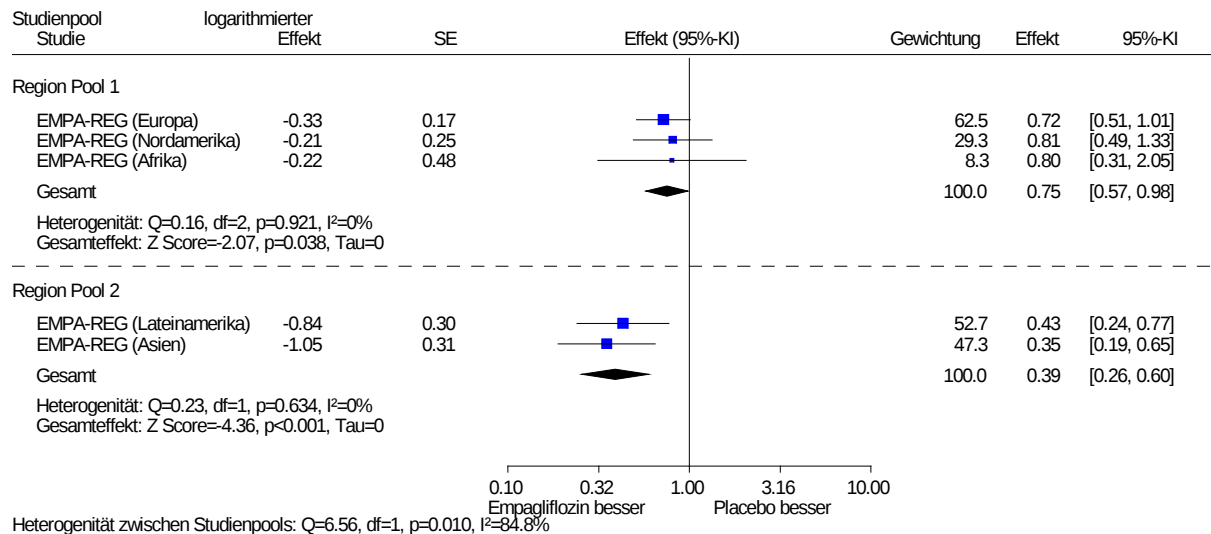


Abbildung 1: Subgruppenanalysen nach Region für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod – Europa / Nordamerika / Afrika (Pool 1) vs. Lateinamerika / Asien (Pool 2)

Empagliflozin vs. Placebo - EMPA-REG Outcome Studie
MACE-3
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

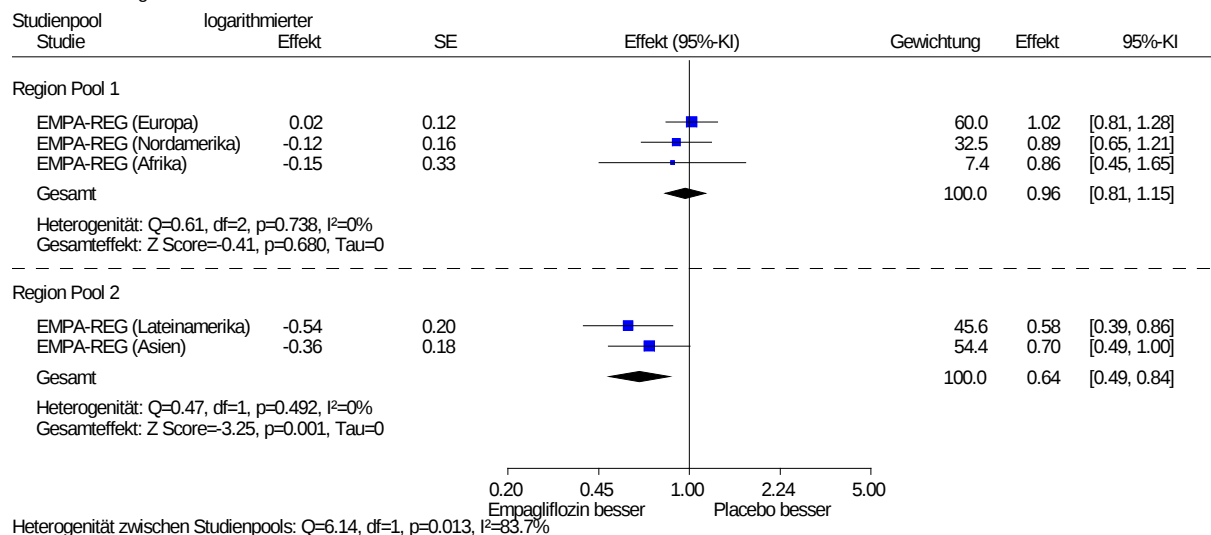


Abbildung 2: Subgruppenanalysen nach Region für den Endpunkt MACE-3 – Europa / Nordamerika / Afrika (Pool 1) vs. Lateinamerika / Asien (Pool 2)