

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin (STEGLATRO®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	41
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	85
4.3.1.3.1.3	Unerwünschte Ereignisse - RCT	132
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	163
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	169
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	182
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	194
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	194
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	194
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	194
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	195
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	195
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	195
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	198
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	198
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	199
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	199
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	200
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	201
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	202
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	203
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	204
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	208
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	208
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	208
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	208
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	208

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	209
4.6	Referenzliste.....	210
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	215
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	219
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	222
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	224
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	237
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	262
Anhang 4-G	: Weitere Ergebnisse	277

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	21
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	23
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	42
Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	48
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	53
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der APaT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Charakterisierung der APaT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) (Ertugliflozin 5 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) (Ertugliflozin 15 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zur kardialen und zerebralen Morbidität ..	85
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-31: Operationalisierung weiterer Morbiditätsendpunkte	89
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	93
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	96
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	99
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	105
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	108
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26....	117
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26..	120
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26.....	123
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26..	126
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien	128
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse)	129
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse)	131
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	132
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	138
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts AEOSI	149
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt AEOSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4 -87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	165
Tabelle 4-88: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 5 mg)	168
Tabelle 4-89: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 15 mg)	169
Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität und den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	171
Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die weiteren Morbiditätsendpunkte für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	172
Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg) für den Endpunkt Hypoglykämien.....	173
Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität und den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	173
Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die weiteren Morbiditätsendpunkte für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	174
Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg) für den Endpunkt Hypoglykämien.....	175
Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	175
Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	176
Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	176
Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)	177
Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)	177

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)	178
Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)..	178
Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	179
Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	179
Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	180
Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	180
Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)	181
Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)	181
Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)	182
Tabelle 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	184
Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	187
Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	187
Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)..	188
Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	190
Tabelle 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	192
Tabelle 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)	193
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	195

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	196
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	196
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	197
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	199
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	199
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	200
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	202
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	202
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	208
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VERTIS SU	237
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS SU.....	263

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	53
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-3: Darstellung über den Zeitverlauf: Anteil der Teilnehmer mit einer Glimperid-Dosis ≤ 4 mg in der Studie VERTIS SU	78
Abbildung 4-4: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	91
Abbildung 4-5: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU.....	95
Abbildung 4-6: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	98
Abbildung 4-7: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU.....	101
Abbildung 4-8: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	104
Abbildung 4-9: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU.....	107
Abbildung 4-10: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	110
Abbildung 4-11 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU.....	113
Abbildung 4-12 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	116
Abbildung 4-13 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU.....	119
Abbildung 4-14 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU.....	122

Abbildung 4-15 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU..... 125

Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS SU 261

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Suchportal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inklusive Notfallmedikation (Including Rescue Therapy)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Herzinfarkt (Myocardial Infarction)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Gesamtzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
n.a.	Nicht zutreffend
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	quaque die (einmal täglich)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ-2-Diabetes Mellitus

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VERTIS CV	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial
VERTIS SU	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety SulfonylUrea Trial
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

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

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

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

–Humaninsulin+Metformin

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

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

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

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

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin (STEGLATRO®) in der Zweifachtherapie im Vergleich zu der zVT in folgendem Anwendungsgebiet [2]:

STEGLATRO® zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

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

Im vorliegenden Modul 4B werden im Speziellen erwachsene Patienten mit T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als zVT für Ertugliflozin in der Zweifachtherapie wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14. Dezember 2018 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bestimmt [3]. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Die Bewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) und hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen).

Datenquellen

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht zu den Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit Ertugliflozin in der Zweifachtherapie findet sich in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Nicht E4

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie VERTIS SU ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefern Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepirid	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität				
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Morbidität				
<i>Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität</i>				
MACE plus ^e	3 (0,7)	1 (0,2)	2,93 [0,31; 28,08]	0,328
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperid	
	Nicht-tödlicher Schlaganfall	2 (0,4)	1 (0,2)	1,96 [0,18; 21,48]
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Hypoglykämien				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	2 (0,4)	23 (5,3)	0,09 [0,02; 0,36]	<0,001
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,01]	0,043
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
Jedes UE	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645
Schwerwiegende UE	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Nicht-schwere UE	206 (46,3)	212 (48,7)	0,95 [0,83; 1,09]	0,468
Schwere UE	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168
Therapieabbruch wegen UE	9 (2,0)	10 (2,3)	0,88 [0,36; 2,14]	0,778
Jedes UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	29 (6,5)	22 (5,1)	1,29 [0,75; 2,21]	0,355
Hypovolämie (CMQ) IR	5 (1,1)	3 (0,7)	1,63 [0,39; 6,78]	0,498
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	0,98 [0,06; 15,58]	0,987
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)				
	Ertugliflozin 5 mg (N^f=227)	Glimperid (N^f=224)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungs- effekt p-Wert^d
Genital Mycotic Infections (CMQ) (Male) IR	7 (3,1)	0 (0,0)	n.a.	0,008

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperid	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^g =218)	Glimperid (N ^g =211)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungs- effekt p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)				
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	13 (6,0)	3 (1,4)	4,19 [1,21; 14,51]	0,013
<p>a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum)</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.</p> <p>f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)</p> <p>g: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)</p> <p>ER: excluding rescue therapy; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CMQ: Customised MedDRA Query; IR: including rescue therapy; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.: not applicable (nicht anwendbar)</p>				

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimperid	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimperid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität				
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Morbidität				
Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität				
MACE plus ^e	3 (0,7)	1 (0,2)	2,93 [0,31; 28,08]	0,328
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2 (0,4)	1 (0,2)	1,96 [0,18; 21,48]	0,577
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Hypoglykämien				
Bestätigte symptomatische	1 (0,2)	23 (5,3)	0,04 [0,01; 0,32]	<0,001

Studie: VERTIS SU^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepirid	
Hypoglykämie <56mg/dL ER				
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,06]	0,045
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
Jedes UE	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Nicht-schwere UE	225 (51,7)	212 (48,7)	1,06 [0,93; 1,21]	0,378
Schwere UE	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221
Therapieabbruch wegen UE	21 (4,8)	10 (2,3)	2,10 [1,00; 4,41]	0,044
Jedes UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	24 (5,5)	22 (5,1)	1,09 [0,62; 1,92]	0,762
Hypovolämie (CMQ) IR	2 (0,5)	3 (0,7)	0,67 [0,11; 3,97]	0,654
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,5)	0 (0,0)	n.a.	0,157
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)				
	Ertugliflozin 15 mg (N^f=191)	Glimepirid (N^f=224)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungseffekt p-Wert^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	4 (2,1)	0 (0,0)	n.a.	0,030
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)				
	Ertugliflozin 15 mg (N^g=244)	Glimepirid (N^g=211)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungseffekt p-Wert^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	23 (9,4)	3 (1,4)	6,63 [2,02; 21,77]	<0,001
a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum)				

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepirid
<p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.</p> <p>f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)</p> <p>g: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)</p> <p>ER: excluding rescue therapy; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CMQ: Customised MedDRA Query; IR: including rescue therapy; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.: not applicable (nicht anwendbar)</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,323$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,317$) und Glimepirid (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

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

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) plus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 2,93 [0,31; 28,08]; $p = 0,328$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,06; 15,94]; $p = 1,000$) und Glimepirid.

Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,323$), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = n.a.$), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 1,96 [0,18; 21,48]; $p = 0,577$) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = n.a.$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 5 mg und Glimepirid. Bei 15 mg Ertugliflozin zeigen sich vergleichbare Effekte (Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,317$), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];

p = n.a.), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,01; 8,16]; p = 0,317) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.)).

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) und Glimepirid.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,02; 0,36]; p < 0,001) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,01]; p = 0,043) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) gegenüber Glimepirid vor. Ebenso liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,32]; p < 0,001) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,06]; p = 0,045) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) gegenüber Glimepirid vor.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS SU zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; p = 0,018) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; p = 0,018) zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg gegenüber Glimepirid. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 15 mg und Glimepirid in allen Endpunkten der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) gesamt bei den Endpunkten Harnwegsinfektionen Inklusive Notfallmedikation (Including Rescue Therapy, IR), Hypovolämie IR, Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR, Fraktur (adjudiziert)

IR, Pankreatitis (adjudiziert) IR, Renale Ereignisse (adjudiziert) IR, Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR, Ketoazidose (adjudiziert) IR (Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg). Bei dem Endpunkt AEOSI Genitalinfektionen (männlich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,008$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,030$) gegenüber Glimepirid. Bei dem Endpunkt AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 4,19 [1,21; 14,51]; $p = 0,013$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 6,63 [2,02; 21,77]; $p < 0,001$) gegenüber Glimepirid.

Die auftretende AEOSI Genitalinfektionen gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannte AEOSI.

Das bei Patienten in der Studie VERTIS SU beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS SU zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid bei Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS SU weist bei den Endpunkten Hypoglykämien < 56 mg/dL und schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER), einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimepirid auf – ohne neue Sicherheitssignale bei den Unerwünschte Ereignisse zu zeigen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin (STEGLATRO®) in der Zweifachtherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

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

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

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist

- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes“

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

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

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

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

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

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

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

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

–Humaninsulin+Metformin

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

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

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

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

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

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

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zVT und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht

von MSD auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

Patientenpopulation

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin in der Zweifachtherapie wird folgendes Anwendungsgebiet betrachtet [2]:

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

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

Im vorliegenden Modul 4B werden im Speziellen erwachsene Patienten mit T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ist Ertugliflozin in der Zweifachtherapie. Ertugliflozin wird folgendermaßen angewendet [2]:

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

Vergleichstherapie

Als zVT für Ertugliflozin in der Zweifachtherapie wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14. Dezember 2018 gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216) Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder* Metformin + Empagliflozin *oder* Metformin + Liraglutid *oder* Insulin, wenn Metformin kontraindiziert ist, bestimmt [3]. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt. MSD führt die Nutzenbewertung gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid) als zVT durch.

Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte sind im Allgemeinen Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse

gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen).

Studientypen

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin in der Zweifachtherapie werden RCT als Studien der Evidenzstufe I gemäß Evidenzklassifizierung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Es wird die bewertungsrelevante Patientenpopulation berücksichtigt, die erwachsene Patienten mit T2DM umfasst, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Ertugliflozin in der Zweifachtherapie ist die zu prüfende Intervention. Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich und kann auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist und die Patienten 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen [2].

Die zVT für Ertugliflozin im Anwendungsgebiet ist

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*

- Metformin + Empagliflozin¹ *oder*
- Metformin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin kontraindiziert ist.

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), nicht ausreichend kontrolliert sind	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i> • Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> • Metformin + Liraglutida^a <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn Metformin kontraindiziert ist. Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman <i>et al.</i> Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso <i>et al.</i> Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, <i>N Engl J Med</i> 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene

Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

² 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

Selektion relevanter Studien auf der Website des G-BA

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [7]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante

Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [8].

Die folgende Tabelle 4-5 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert. Die Operationalisierung ist bei den jeweiligen Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität <ul style="list-style-type: none"> – MACE plus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiovaskulärer Tod ▪ Nicht-tödlicher Herzinfarkt ▪ Nicht-tödlicher Schlaganfall ▪ Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris – Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • Weitere Morbiditätsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des HbA1c-Wertes – Veränderung des Körpergewichts – Veränderung des systolischen Blutdrucks • Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> – Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq 56 mg/dL) – Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq 70 mg/dL) – Nicht-schwere Hypoglykämie – Schwere Hypoglykämie, die externe medizinische Hilfe erforderten
Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse – Schwere Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse – Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse

Endpunktkategorien	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI)^a <ul style="list-style-type: none"> – AEOSI gesamt – Schwerwiegende AEOSI – Nicht-schwere AEOSI – Schwere AEOSI
<p>a: Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen (männlich oder weiblich), Hypovolämien, Venöse thromboembolische Ereignisse, Frakturen, Pankreatitis, Renale Ereignisse, Hepatische Ereignisse, Ketoazidosen</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; PT: preferred term; SOC: Systemorganklasse</p>	

Gesamtmortalität

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

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

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

Die Endpunkte „MACE“, „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Herzinfarkt“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurden bereits

in früheren Verfahren von G-BA und IQWiG akzeptiert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [12-14]. Bei dem Endpunkt MACE plus handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus dem kombinierten Endpunkt MACE mit den Einzelkomponenten Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall plus zusätzlich der Einzelkomponente Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zusammensetzt. Da MACE in der Vergangenheit bereits akzeptiert wurde und sich im Vergleich zu MACE plus nur bei der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris unterscheidet, diese aber als patientenrelevant anzusehen ist, gilt auch für den kombinierten Endpunkt MACE plus, dass er relevant für Patienten ist.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin am 14.12.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-215), dass in der Indikation T2DM „insbesondere die Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität als patientenrelevant erachtet“ wird [3].

Veränderung des HbA1c-Wertes

Das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c) liefert eine gute Abbildung der mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 bis 12 Wochen und ist einer der wichtigsten Parameter zur Diagnose und Kontrolle des T2DM [15]. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA1c-Wert, ist laut NVL ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM, um so eine Reduktion von Folgeerkrankungen zu erzielen [9]. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle und die damit einhergehende Reduktion von Folgeerkrankungen stellt somit für Patienten mit T2DM eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist damit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Veränderung des Körpergewichts

Neben der Einstellung des Glukosestoffwechsels beeinflussen weitere somatische Parameter wie Körpergewicht maßgeblich den Verlauf der Diabetes-Erkrankung. Eine mit der blutzuckersenkenden Intervention verbundene Gewichtszunahme ist für viele T2DM-Patienten bedeutsam, da diese Patienten häufig bereits unter Übergewicht bzw. Adipositas leiden [9; 16; 17]. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der konstatiert, dass „die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen [...] im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden [muss]“ [18].

Darüber hinaus präferieren Patienten mit T2DM diejenigen Therapien, welche sich nicht negativ auf das Körpergewicht auswirken [19-22]. Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ als relevante Unerwünschte Ereignisse für Patienten mit T2DM dargestellt.

Veränderung des systolischen Blutdrucks

Weitere somatische Parameter wie Blutfette und Blutdruck beeinflussen maßgeblich den Verlauf der Diabetes-Erkrankung. Sie dienen der Therapiesteuerung und sollen daher im Rahmen individueller Therapiestrategien möglichst mitberücksichtigt werden [9]. Insbesondere

eine arterielle Hypertonie – eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten mit T2DM – kann, wenn unzureichend behandelt, signifikant zur erhöhten Mortalität und zum Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen beitragen. Je nach Alter der Patienten und ggf. bereits vorhandener vaskulärer Komplikationen ist eine möglichst gute Einstellung der Blutdruckwerte sinnvoll und notwendig. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks stellt durch die bedingte Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen einen patientenrelevanten Endpunkt dar [23].

Hypoglykämien

Arzneimittelinduzierte Hypoglykämien sind mit einer Vielzahl an negativen Konsequenzen assoziiert [24]:

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

Das essentielle Ziel einer effektiven Therapie der T2DM-Erkrankung ist die möglichst langfristige Senkung des Glukoseanteils im Blut bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen [9]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da – aus der Perspektive der Kostenträger des Gesundheitssystems – Hypoglykämien ebenfalls zu hohen Versorgungskosten durch die Inanspruchnahme von (intensiv-)medizinischer Betreuung oder durch krankheitsbedingtem Arbeitsausfall beitragen [25].

Das Auftreten von Hypoglykämien (im Sinne einer abnormal niedrigen Glukosekonzentration im Plasma) ist mit einer Vielzahl an negativen organischen, neuroglykopenischen sowie verhaltens- und stimmungsbezogenen Symptomen assoziiert, welche, je nach Schweregrad die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen können [26; 27]. Insbesondere die

Auswirkungen von schweren hypoglykämischen Ereignissen auf das kardiovaskuläre System und eine erhöhte Mortalitätsrate werden in der Literatur hervorgehoben [28; 29].

Aus Sicht der betroffenen T2DM-Patienten sind hypoglykämische Ereignisse unbedingt zu vermeiden, da neben den Auswirkungen einer symptomatischen Hypoglykämie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere auch die Furcht vor einem niedrigeren Gesundheitsstatus und mentaler sowie physischer Gesundheit einhergeht [21; 30]. Somit führt die Verringerung der Inzidenz und des Schweregrades von Hypoglykämien zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einen vom G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt) [31; 32].

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten Unerwünschte Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [8]. Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende, Schwere und Nicht-Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Zusätzlich werden Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere und Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für einzelne SOC - kodiert nach MedDRA Version 20.0 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-6 genannten Kriterien.

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

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Auswertungspopulationen

All-Participants-as-Treated (APaT)

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

Die APaT-Population wird für die Analysen Gesamtmortalität, Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität (MACE plus, kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz), Hypoglykämien und sämtlicher Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und ein Baseline-Wert oder eine Post-Randomisierung-Wert, nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation, vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

Auswertungsmethoden

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

Dichotome Endpunkte

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

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-6 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der Falscherkennungsrate (False Discovery Rate, FDR) Methodik [33] bzw. auf Ebene der PT anhand der Doppelten Falscherkennungsrate (double FDR, dFDR) Methodik [34] berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der Unerwünschte Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Kontinuierliche Endpunkte

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

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

Auswertungen über den Studienverlauf

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ 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

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Als primäre Analyse werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Notfallmedikation gezeigt (Excluding Rescue approach, ER). Als Sensitivitätsanalyse werden zudem die Ergebnisse einschließlich der Notfallmedikation betrachtet (IR).

Für die Analyse von dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien wird primär der Schwellenwert < 56 mg/dL herangezogen, wie er auch im Studienbericht der VERTIS SU zu finden ist. Als Sensitivitätsanalyse wird zudem der Schwellenwert ≤ 70 mg/dL betrachtet.

Für Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Dokument keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der VerFO des G-BA die Subgruppen Alter, Geschlecht und Region betrachtet. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

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

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

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

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

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

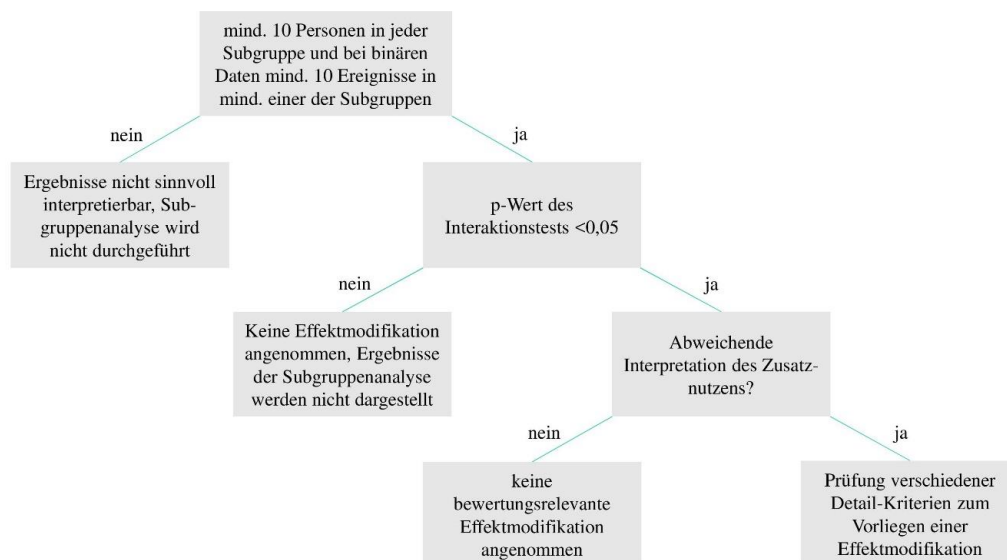


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die nachfolgenden Kriterien erfüllt sind [8] – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Ertugliflozin 5mg/15mg		Glimepirid	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄
b: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-to-Event				

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

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Die Testung erfolgt mittels des Breslow-Day Tests mit Subgruppe als Stratifizierungsfaktor.

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

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [35; 36]:

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

Analysierte Subgruppen

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

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

dargestellt. Der Schweregrad der Diabetes-Erkrankung richtet sich gemäß der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stadien. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich Patienten betrachtet, die keiner Behandlung mit Insulin bedürfen [37], weshalb eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung als nicht sinnvoll erachtet und nicht durchgeführt wird.

Zusätzlich werden für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Ausgangswert HbA1c (< 8,0 % vs. ≥ 8,0 %)
- Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere)
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)
- Ausgangswert Body-Mass-Index (BMI) (≤ vs. > Median)
- Vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie)
- Zeit seit der Diagnose des T2DM (≤ vs. > Median in Jahren)

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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

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.*
- *Genauere 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.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EFFORT					
MK 8835-072	Nein	Nein ^b	Laufend	6 Wochen ^c	- Ertugliflozin 15 mg qd - Metolazon - Placebo
MK 8835-073 VERTICAL	Nein	Nein ^b	Laufend	52 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo
MK 8835-074 ERASE	Nein	Nein ^b	Laufend	52 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo
^a Als Auflage von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert. ^b Investigator Initiated Study. ^c Cross-Over-Studie: zwei konsekutive Behandlungsperioden zu je 4 Wochen unterbrochen von einer 6-wöchigen Auswaschphase ^d Studie wurde nicht begonnen. qd: quaque die (einmal täglich)					

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

Die Informationen der Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 14. September 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835-001 VERTIS RENAL	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-003 VERTIS MONO	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-004 VERTIS CV	Patientenpopulation (Nicht E1): Nicht ausreichend erfüllt ^a
MK-8835-005 VERTIS FACTORIAL	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-006 VERTIS SITA2	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-007 VERTIS MET	Patientenpopulation (Nicht E1):
MK-8835-012 VERTIS ASIA	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-016	Behandlungsdauer (Nicht E6):

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835-017 VERTIS SITA	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-042	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK-8835-058 ERADICATE-HF	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK-8835-063 ERTU-GLS	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK-8835-066 ATTACC	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK 8835-064 ROCKIES	Behandlungsdauer (Nicht E6)
NCT 03640221	Studie wurde nicht begonnen.
MK 8835-068 EMMED-HF	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK 8835-071 EFFORT	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK 8835-072	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK 8835-073 VERTICAL	Vergleichsintervention (Nicht E3)
MK 8835-074 ERASE	Vergleichsintervention (Nicht E3)
^a Das Kriterium E1 ist in der Studie VERTIS CV nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer Bedeutung wird diese Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

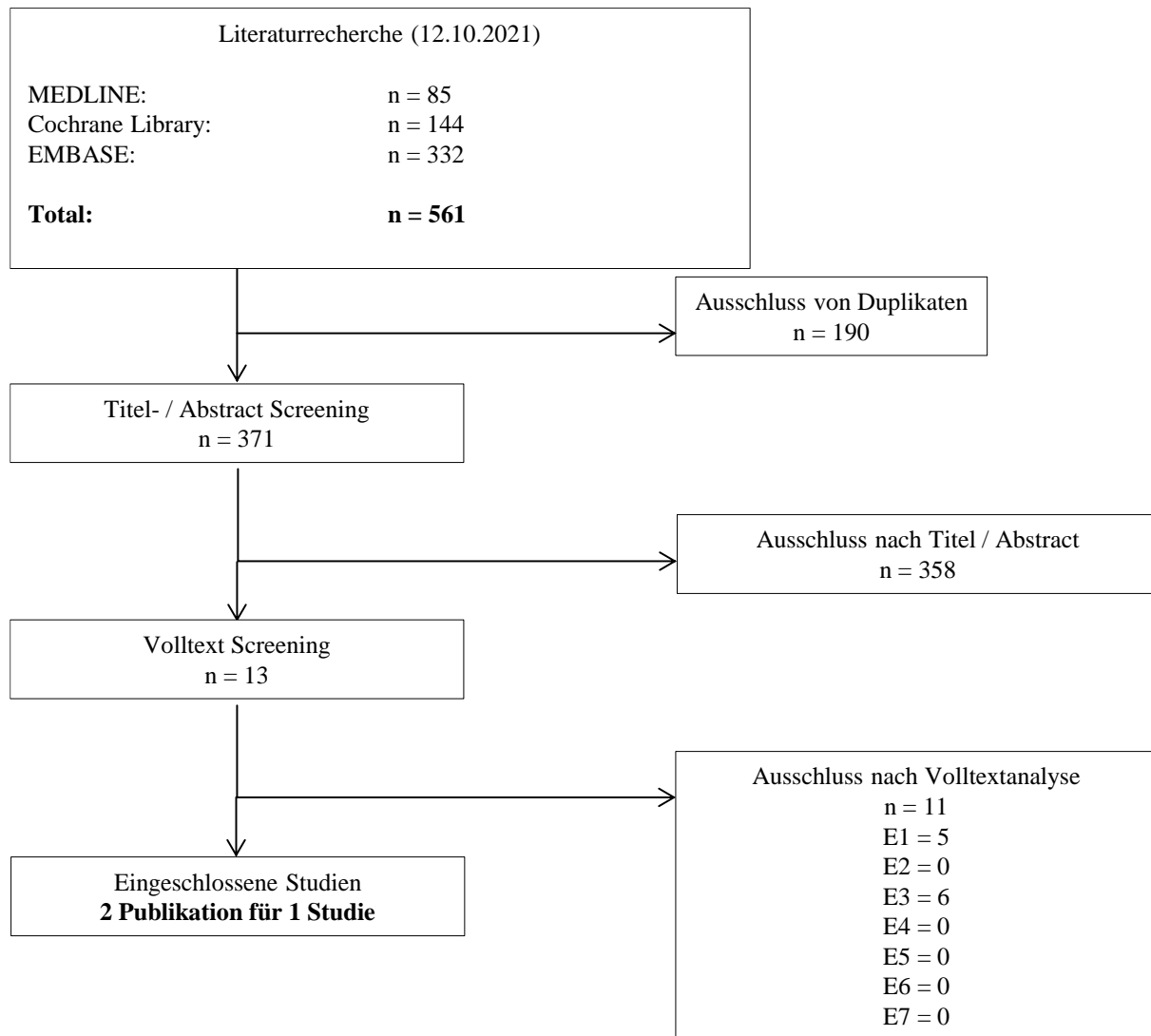


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 12.10.2021 durchgeführt.

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

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VERTIS SU	ct.gov: [38] EUCTR: [39] ICTRP: [40]	ja	ja	abgeschlossen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 20.10.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie auf der Website des G BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 25.10.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VERTIS SU	ja	ja	nein	ja [41]	ja [38-40]	ja [42; 43]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VERTIS SU	Randomisiert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^a	<u>Studienpopulation^a:</u> Ertugliflozin 5 mg (N = 445) Ertugliflozin 15 mg (N = 436) Glimepirid (N = 435)	<u>Studiendauer:</u> Screening: 1 Woche Run-In Phase: Bis zu 13 Wochen Metformin Titrierung/ Dosierungs- stabilisierung 2 Wochen einfach verblindete Placebo Run-In Phase Behandlung: 104 Wochen doppelblinde Behandlungsphase (Phase A 52 Wochen und Phase B 52 Wochen) Nachbeobachtung: 14 Tage nach Behandlung zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten	<u>232 Studienzentren in 16 Ländern:</u> Argentinien (9), Kanada (16), Tschechische Republik (11), Ungarn (14), Korea (18), Litauen (7), Mexiko (10), Philippinen (10), Polen (14), Rumänien (18), Russland (14), Slowakei (12), Südafrika (10), Taiwan (7), Ukraine (5) USA (57). <u>Studienperiode:</u> 17. Dezember 2013 – 18. April 2017 abgeschlossen	<u>Primärer Endpunkte:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität Veränderung des Körpergewichts Veränderung des systolischen Blutdrucks Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

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

	Ereignissen und adjudizierte Ereignisse
	<u>Datenschnitt:</u> Finaler Datenschnitt ^b : 30. Mai 2017
a: Anzahl der Studienteilnehmer Phase A und B	
b: Ein erster Datenschnitt erfolgte nachdem alle Patienten Woche 52 (Phase A) beendet hatten. Die Ergebnisse wurden in einem separaten Studienbericht zusammengefasst, der aus regulatorischen Gründen erstellt wurde.	
HbA1c:Hämoglobin A1c; N: Gesamtzahl der Patienten; RCT; Randomized Controlled Trial; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus	

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Glimepirid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
VERTIS SU	Ertugliflozin 5 mg oral, täglich für 104 Wochen + Glimepirid- Placebo	Ertugliflozin 15 mg oral, täglich für 104 Wochen + Glimepirid- Placebo	Glimepirid 1 mg und 2 mg (bei Bedarf Dosisanpassung bis zu 8 mg je nach Zulassung im Land des Studienzentrums) ^a oral, täglich für 104 Wochen + Ertugliflozin- Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der "Run-in- Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen]).
<p>a: Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glimepirid 1 mg und 2 mg pro Tag begonnen und die Dosis bei Bedarf nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvsiste war ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND 2.) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvsiste waren ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND 3.) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND 4.) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung vorlag. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) <p>dl: Deziliter, mg: Milligramm, mmol/l: Millimol pro Liter</p>				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der APaT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: VERTIS SU	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 445	Glimepirid N ^a = 435
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	218 (49,0)	211 (48,5)
Männlich	227 (51,0)	224 (51,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	58,7 (9,8)	57,9 (9,1)
Median (Q1; Q3)	60,0 (52,0; 65,0)	59,0 (52,0; 64,0)
Min, Max	31,0; 86,0	26,0; 81,0
Altersgruppen (Jahre)		

	Studie: VERTIS SU	
	Ertugliflozin 5 mg N ⁿ = 445	Glimepirid N ⁿ = 435
< 65	326 (73,3)	332 (76,3)
≥ 65	119 (26,7)	103 (23,7)
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	5 (1,1)	5 (1,1)
Asiaten	81 (18,2)	72 (16,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	17 (3,8)	25 (5,7)
Mehrere	13 (2,9)	16 (3,7)
Weiß	329 (73,9)	317 (72,9)
Region Kategorie I, n (%)		
Nordamerika (ausschließlich Zentralamerika)	128 (28,8)	122 (28,0)
Südamerika (einschließlich Zentralamerika)	46 (10,3)	44 (10,1)
Europa (einschließlich Russland)	201 (45,2)	202 (46,4)
Asien	54 (12,1)	56 (12,9)
Südafrika	16 (3,6)	11 (2,5)
Region Kategorie II, n (%)		
WHO-Stratum A	153 (34,4)	148 (34,0)
Rest der Welt	292 (65,6)	287 (66,0)
Ausgangswert Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	88,0 (19,0)	86,9 (20,8)
Median (Q1; Q3)	86,0 (74,4; 99,7)	85,6 (73,0; 98,4)
Min, Max	42,0; 150,0	41,2; 194,0
Ausgangswert BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	31,7 (5,6)	31,2 (6,4)
Median (Q1; Q3)	31,2 (27,7; 34,8)	30,3 (27,0; 34,6)
Min, Max	17,4; 51,2	19,1; 77,9
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)		
Mittelwert (SD)	7,3 (5,7)	7,6 (5,6)
Median (Q1; Q3)	6,4 (2,8; 10,0)	6,3 (3,6; 9,9)
Min, Max	0,2; 35,0	0,2; 49,6
HbA1c-Wert zu Studienbeginn (%)		
Patienten mit Daten	444	435
Mittelwert (SD)	7,8 (0,6)	7,8 (0,6)
Median (Q1; Q3)	7,7 (7,4; 8,2)	7,7 (7,3; 8,2)
Min, Max	5,9; 10,5	5,8; 10,9
Ausgangswert HbA1c Kategorie I, n (%)		
< 7,0	21 (4,7)	27 (6,2)
7,0 to < 8,0	256 (57,5)	256 (58,9)
≥ 8,0	167 (37,5)	152 (34,9)
Unbekannt	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausgangswert HbA1c Kategorie II, n (%)		
< 7,5	141 (31,7)	149 (34,3)
≥ 7,5	303 (68,1)	286 (65,7)
Unbekannt	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausgangswert FPG (mg/dl)		
Patienten mit Daten	442	435
Mittelwert (SD)	161,8 (34,3)	157,7 (33,6)
Median (Q1; Q3)	156,5 (140,0; 182,0)	153,0 (134,0; 177,0)
Min, Max	76,0; 303,0	82,0; 277,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m²)		

	Studie: VERTIS SU	
	Ertugliflozin 5 mg N ⁿ = 445	Glimepirid N ⁿ = 435
Mittelwert (SD)	88,3 (18,7)	86,5 (18,5)
Median (Q1; Q3)	86,0 (75,0; 99,0)	85,0 (73,0; 100,0)
Min, Max	46,0; 162,0	28,0; 149,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz Kategorie (ml/min/1,73 m²)		
< 30	0 (0,0)	1 (0,2)
30 bis <60	14 (3,1)	19 (4,4)
60 bis <90	236 (53,0)	245 (56,3)
≥ 90	195 (43,8)	170 (39,1)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	130,2 (12,8)	129,9 (12,1)
Median (Q1; Q3)	130,7 (121,3; 138,7)	130,0 (122,0; 137,3)
Min, Max	92,3; 158,7	92,3; 160,0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	77,8 (7,6)	77,8 (7,3)
Median (Q1; Q3)	79,0 (72,7; 83,7)	78,7 (73,7; 82,7)
Min, Max	56,0; 99,0	53,0; 93,7
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: Hämoglobin A1c; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der APaT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: VERTIS SU	
	Ertugliflozin 15 mg N ⁿ = 435	Glimepirid N ⁿ = 435
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	244 (56,1)	211 (48,5)
Männlich	191 (43,9)	224 (51,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	58,0 (9,9)	57,9 (9,1)
Median (Q1; Q3)	58,0 (52,0; 65,0)	59,0 (52,0; 64,0)
Min, Max	22,0; 82,0	26,0; 81,0
Altersgruppen (Jahre)		
< 65	323 (74,3)	332 (76,3)
≥ 65	112 (25,7)	103 (23,7)
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	3 (0,7)	5 (1,1)
Asiaten	85 (19,5)	72 (16,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	19 (4,4)	25 (5,7)
Mehrere	17 (3,9)	16 (3,7)
Weiß	311 (71,5)	317 (72,9)
Region Kategorie I, n (%)		
Nordamerika (ausschließlich Zentralamerika)	123 (28,3)	122 (28,0)
Südamerika (einschließlich Zentralamerika)	43 (9,9)	44 (10,1)
Europa (einschließlich Russland)	194 (44,6)	202 (46,4)
Asien	64 (14,7)	56 (12,9)
Südafrika	11 (2,5)	11 (2,5)
Region Kategorie II, n (%)		
WHO-Stratum A	148 (34,0)	148 (34,0)

	Studie: VERTIS SU	
	Ertugliflozin 15 mg N ⁿ = 435	Glimepirid N ⁿ = 435
Rest der Welt	287 (66,0)	287 (66,0)
Ausgangswert Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	85,7 (19,1)	86,9 (20,8)
Median (Q1; Q3)	83,4 (72,2; 97,6)	85,6 (73,0; 98,4)
Min, Max	42,2; 161,2	41,2; 194,0
Ausgangswert BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	31,3 (6,2)	31,2 (6,4)
Median (Q1; Q3)	30,4 (27,0; 34,7)	30,3 (27,0; 34,6)
Min, Max	18,8; 61,2	19,1; 77,9
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)		
Mittelwert (SD)	7,5 (5,7)	7,6 (5,6)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,3; 10,4)	6,3 (3,6; 9,9)
Min, Max	0,2; 29,7	0,2; 49,6
HbA1c-Wert zu Studienbeginn (%)		
Mittelwert (SD)	7,8 (0,6)	7,8 (0,6)
Median (Q1; Q3)	7,7 (7,4; 8,2)	7,7 (7,3; 8,2)
Min, Max	6,6; 9,7	5,8; 10,9
Ausgangswert HbA1c Kategorie I, n (%)		
< 7,0	20 (4,6)	27 (6,2)
7,0 to < 8,0	259 (59,5)	256 (58,9)
≥ 8,0	156 (35,9)	152 (34,9)
Ausgangswert HbA1c Kategorie II, n (%)		
< 7,5	130 (29,9)	149 (34,3)
≥ 7,5	305 (70,1)	286 (65,7)
Ausgangswert FPG (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	162,9 (35,5)	157,7 (33,6)
Median (Q1; Q3)	158,0 (139,0; 181,0)	153,0 (134,0; 177,0)
Min, Max	62,0; 299,0	82,0; 277,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m²)		
Mittelwert (SD)	86,6 (18,2)	86,5 (18,5)
Median (Q1; Q3)	86,0 (74,0; 98,0)	85,0 (73,0; 100,0)
Min, Max	41,0; 158,0	28,0; 149,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz Kategorie (ml/min/1,73 m²)		
< 30	0 (0,0)	1 (0,2)
30 bis <60	21 (4,8)	19 (4,4)
60 bis <90	230 (52,9)	245 (56,3)
≥ 90	184 (42,3)	170 (39,1)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	130,8 (12,4)	129,9 (12,1)
Median (Q1; Q3)	130,3 (122,0; 139,3)	130,0 (122,0; 137,3)
Min, Max	92,3; 157,0	92,3; 160,0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	77,7 (7,2)	77,8 (7,3)
Median (Q1; Q3)	78,7 (72,0; 83,0)	78,7 (73,7; 82,7)
Min, Max	56,7; 95,0	53,0; 93,7
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: Hämoglobin A1c; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

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

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg n (%)	Glimepirid n (%)
Patienten in der Population ^b	445	435
Status der Studie		
Abgebrochen	21 (4,7)	22 (5,1)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	445	435
Abgebrochen	46 (10,3)	38 (8,7)
a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse von der Randomisierung bis Woche 26 (26*7=182 Tage)		
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-Randomized Population		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

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

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 15 mg n (%)	Glimepirid n (%)
Patienten in der Population ^b	436	435
Status der Studie		
Abgebrochen	23 (5,3)	22 (5,1)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	435	435
Abgebrochen	43 (9,9)	38 (8,7)
a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse von der Randomisierung bis Woche 26 (26*7=182 Tage)		
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-Randomized Population		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

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

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie VERTIS SU identifiziert.

Die Studie VERTIS SU ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin als Monotherapie gegenüber Glimepirid bei erwachsenen Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind. Die Studie VERTIS SU umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population.

Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 in die Studienarme, Ertugliflozin 5 mg und 15 mg gegenüber Glimepirid.

Primäres Ziel der Studie war es die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich von Ertugliflozin 5 mg und 15 mg gegenüber Glimepirid zu untersuchen.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasste eine Screeningphase von einer Woche, danach folgte eine bis zu 13-wöchige Metformin Titrierungs-/Dosierungsstabilisierung, so dass alle Patienten eine Metformindosis von ≥ 1.500 mg/Tag erhielten. Eine Placebo Run-In Phase von zwei Wochen erfolgte einfach verblindet. Die Behandlungsphase von 104 Wochen wurde in Phase A und Phase B geteilt (je 52 Wochen). Im Interventionsarm mit 5 mg Ertugliflozin sind 3 Patienten, im Interventionsarm mit 15 mg Ertugliflozin sind 5 Patienten und im Kontrollarm sind 2 Patienten nicht in die Phase A + B übergegangen. Patienten, die in Phase A eine Notfalltherapie mit Sitagliptin erhalten haben, wurden nicht in die Phase B eingeschlossen. Im Folgenden wird nur Phase A + B beschrieben.

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

Datenschnitte

Für die Studie VERTIS SU wurde ein Datenschnitt am 30. Mai 2017 durchgeführt, dies war der finale Datenschnitt.

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 1.326 Patienten in die Studie VERTIS SU eingeschlossen (siehe Abbildung 4-16).

Im Interventionsarm mit 5 mg Ertugliflozin wurden 445 Patienten in Phase A + B behandelt, wovon 260 (58,4 %) Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abschlossen. Demgegenüber brachen 185 (41,6 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Hyperglykämien (56 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (30 Patienten) und Lost-to-follow-up (18 Patienten) (siehe Abbildung 4-16).

Im Interventionsarm mit 15 mg Ertugliflozin wurden 436 Patienten in Phase A + B behandelt, wovon 278 (63,8 %) Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abschlossen. Demgegenüber hatten 157 (36,0 %) Patienten die Einnahme Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Hyperglykämien (40 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (37 Patienten) und Austritt der Patienten aus der Studie (34 Patienten) (siehe Abbildung 4-16).

Im Glimepirid-Arm wurden 435 Patienten in Phase A + B behandelt, wovon 273 (62,8 %) Patienten die Studienmedikation abschlossen. Demgegenüber brachen 162 (37,2 %) Patienten die Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Hyperglykämien (40 Patienten), Austritt der Patienten aus der Studie (35 Patienten) und Unerwünschte Ereignisse (22 Patienten) (siehe Abbildung 4-16).

Das mittlere Alter der Patienten war 58,7 Jahre im Interventionsarm mit 5 mg Ertugliflozin, 58,0 im Interventionsarm mit 15 mg Ertugliflozin und 57,9 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechtsverteilung der Patienten lag im Interventionsarm mit 5 mg Ertugliflozin bei 49,0 % Frauen und 51,0 % Männern, im Interventionsarm mit 15 mg Ertugliflozin bei 56,1 % Frauen und 43,9 % Männern und 48,5 % Frauen und 51,5 % Männern im Kontrollarm. Die regionale Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Etwa dreiviertel der Patienten in jedem Behandlungsarm war aus einer WHO Stratum A Region. In Bezug auf Abstammung, Ethnizität, und mittlerer Ausgangswert BMI waren die Patienten in den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Die gesamte Studienpopulation kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden. Das Studiendesign der Studie VERTIS SU erlaubte im Kontrollarm mit Glimepirid eine Dosissteigerung bis 8 mg. Dies entspricht nicht der Zulassung in Deutschland, welche die Dosierung auf maximal 6 mg beschränkt, wobei Dosen von mehr als 4 mg nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern [44]. Der G-BA hat in der Vergangenheit Studien in denen Glimepirid-Dosen bis 4 mg eingesetzt wurden akzeptiert [45]. Aus diesem Grund hat MSD die Daten der Studie VERTIS SU analysiert und den Zeitpunkt identifiziert, in dem mindestens 80 % der Patienten eine Glimepirid-Dosis von maximal 4 mg erhielten. Dieser Zeitpunkt ist mit Woche 26 erreicht (siehe Abbildung 4-3). Alle Analysen im folgenden Dossier beziehen sich folglich auf diesen Zeitpunkt der Behandlung.

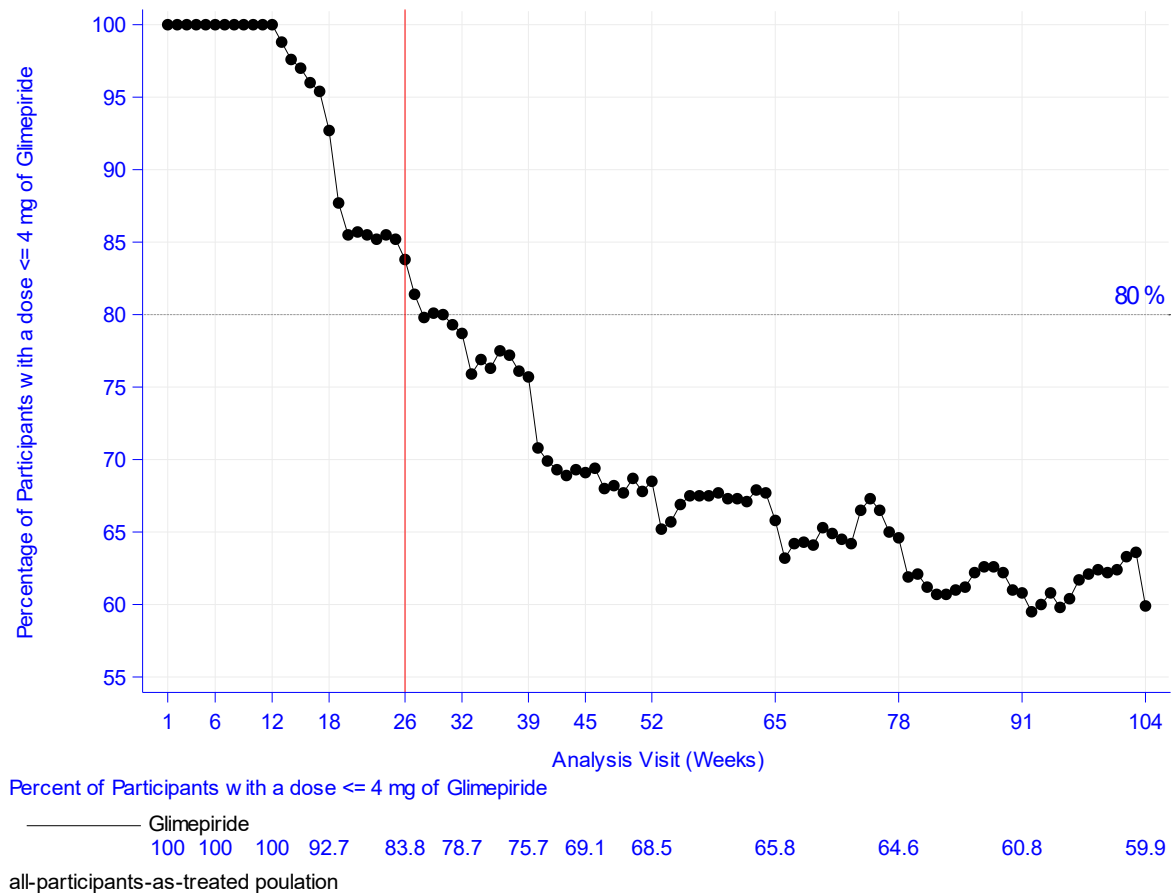


Abbildung 4-3: Darstellung über den Zeitverlauf: Anteil der Teilnehmer mit einer Glimperid-Dosis ≤ 4 mg in der Studie VERTIS SU

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie VERTIS SU lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs insbesondere der Altersstruktur, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Ertugliflozin auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Ertugliflozin (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem entspricht die Auswertung der Daten zu Woche 26 genau dem deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: 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			
VERTIS SU	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS SU waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse ^c
VERTIS SU	ja	ja	nein	ja
a: Mortalität: Gesamtmortalität b: Morbidität: Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität (MACE plus, Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz), Weitere Morbiditätspunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks), Hypoglykämien c: Unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI]) AEOSI: Adverse Events of Special Interest; HbA1c: Hämoglobin A1c; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	Die Gesamtmortalität ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die zum Datenschnitt noch lebten, werden als ohne Ereignis gewertet. Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population inklusive Notfallmedikation (IR). Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.
APaT: All Participants as Treated; IR: including rescue therapy	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperide	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimperid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten)

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

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

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

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,323$) zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-23).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten)

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

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

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

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigt sich ein vergleichbarer Effekt. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,317$) zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-24).

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zur kardialen und zerebralen Morbidität

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	<ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkts MACE plus bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskulärer Tod - Nicht-tödlicher Herzinfarkt - Nicht-tödlicher Schlaganfall - Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz <p>Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population inklusive Notfallmedikation (IR).</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p>
APaT: All Participants as Treated; IR: including rescue therapy	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SU						
Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.2.1.1 MACE plus

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435) ^c	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^d
MACE plus ^e	3 (0,7)	1 (0,2)	2,93 [0,31; 28,08]	0,328
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2 (0,4)	1 (0,2)	1,96 [0,18; 21,48]	0,577
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten)

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

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

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

e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.

CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den kombinierten Endpunkt MACE plus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,93 [0,31; 28,08]; p = 0,328) zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 5 mg und Glimepirid. Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 1,96 [0,18; 21,48]; p = 0,577) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 5 mg und Glimepirid (Tabelle 4-27).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
MACE plus ^e	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,16]	0,317
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten)

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

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

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

e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.

CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. Für den kombinierten Endpunkt MACE plus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,06; 15,94]; p = 1,000) zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 15 mg und Glimepirid. Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,317), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,01; 8,16]; p = 0,317) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 15 mg und Glimepirid (Tabelle 4-28).

4.3.1.3.1.2.1.2 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		
		Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatenum)

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

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

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

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-29).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride		
		Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatenum)

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

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

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

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigt sich ein vergleichbarer Effekt. Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = n.a.$) zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 15 mg und Glimpirid (Tabelle 4-30).

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

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

4.3.1.3.1.2 Weitere Morbiditätsendpunkte - RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung weiterer Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	<p>Die Veränderung des HbA1c-Wertes (in mmol/mol), des Körpergewichts (in kg) und des systolischen Blutdrucks (mmHg) sind definiert als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt bei Visite zu Woche 0) bis zu Woche 26.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien exklusive Notfallmedikation (ER)</p> <p>Sensitivitätsanalyse Wie die Hauptanalyse aber inklusive Notfallmedikation (IR)</p>
ER: excluding rescue therapy; FAS: Full-analysis-Set; IR: including rescue therapy	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SU						
Veränderung des HbA1c-Wertes	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des Körpergewichts	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des systolischen Blutdrucks	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.2.2.1 Veränderung des HbA1c-Wertes - RCT

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des HbA1c-Wertes (%) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	427	425
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,5)	-0,5 (0,5)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,6 (-0,9; -0,2)
Min, Max	-3,2; 1,8	-3,1; 1,9

Veränderung des HbA1c-Wertes (%) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 12		
N ^b	418	412
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,8 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-0,9; -0,2)	-0,8 (-1,3; -0,4)
Min, Max	-3,5; 1,5	-3,3; 2,3
Woche 18		
N ^b	413	403
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,7)	-0,9 (0,8)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,0; -0,1)	-0,9 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,1; 2,5	-3,5; 4,5
Woche 26		
N ^b	403	395
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,1)	-1,0 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,0; 1,9	-3,5; 6,6

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

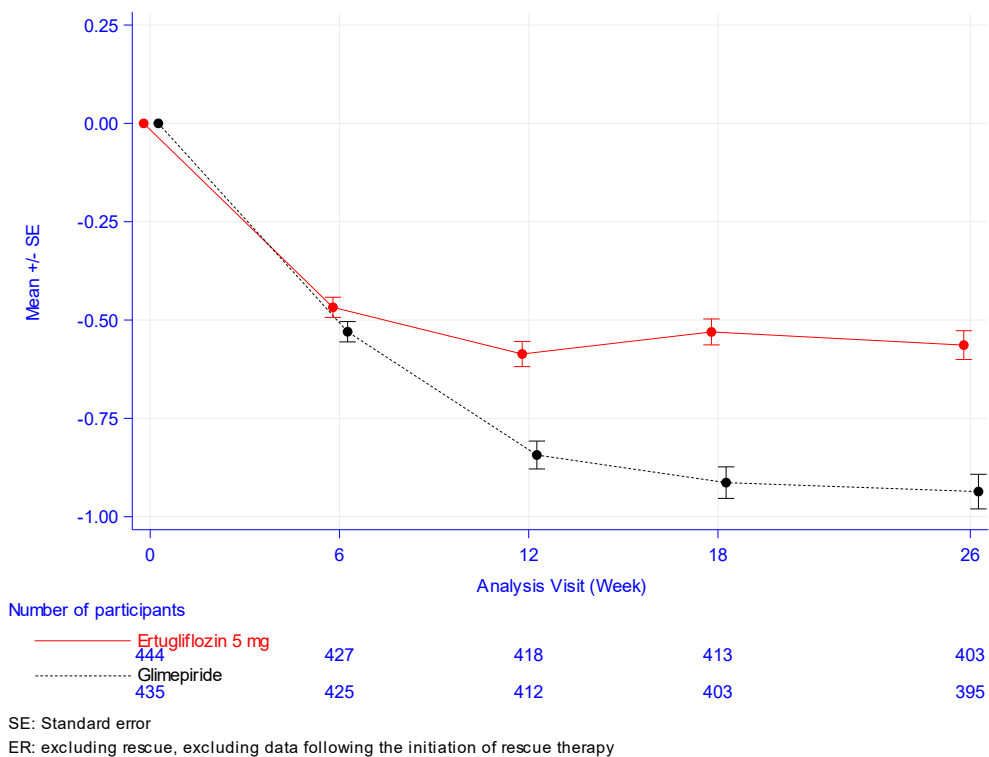


Abbildung 4-4: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 4-4 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm ist zu Beginn (bis zu Woche 12) ein deutlicher Abfall des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten, wobei dieser Abfall im Kontrollarm steiler verläuft. Im Behandlungsarm bleibt der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und Woche 26 auf vergleichbarem Niveau, wohingegen der HbA1c-Wert im Kontrollarm bis zu Woche 26 abfällt.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
HbA1c (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	7,81 (0,604)	7,22 (0,760)	-0,55 (0,038)	0,37	< 0,0001	0,45
Glimepirid	435	435	7,76 (0,600)	6,84 (0,872)	-0,92 (0,039)	[0,26; 0,47]		[0,32; 0,57]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der HbA1c-Wert (ER) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -0,55 % in der Ertugliflozin 5 mg Gruppe und -0,92 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg und klinisch relevant (SMD [95 %-KI]: 0,45 [0,32; 0,57]) (Tabelle 4-34).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des HbA1c-Wertes (%) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	425
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,5)	-0,5 (0,5)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,6 (-0,9; -0,2)
Min, Max	-1,9; 3,0	-3,1; 1,9
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,8 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,3)	-0,8 (-1,3; -0,4)
Min, Max	-3,1; 1,4	-3,3; 2,3
Woche 18		
N ^b	400	403
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,8)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,0; -0,2)	-0,9 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,2; 1,4	-3,5; 4,5
Woche 26		
N ^b	393	395
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,1; -0,2)	-1,0 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,0; 2,4	-3,5; 6,6
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

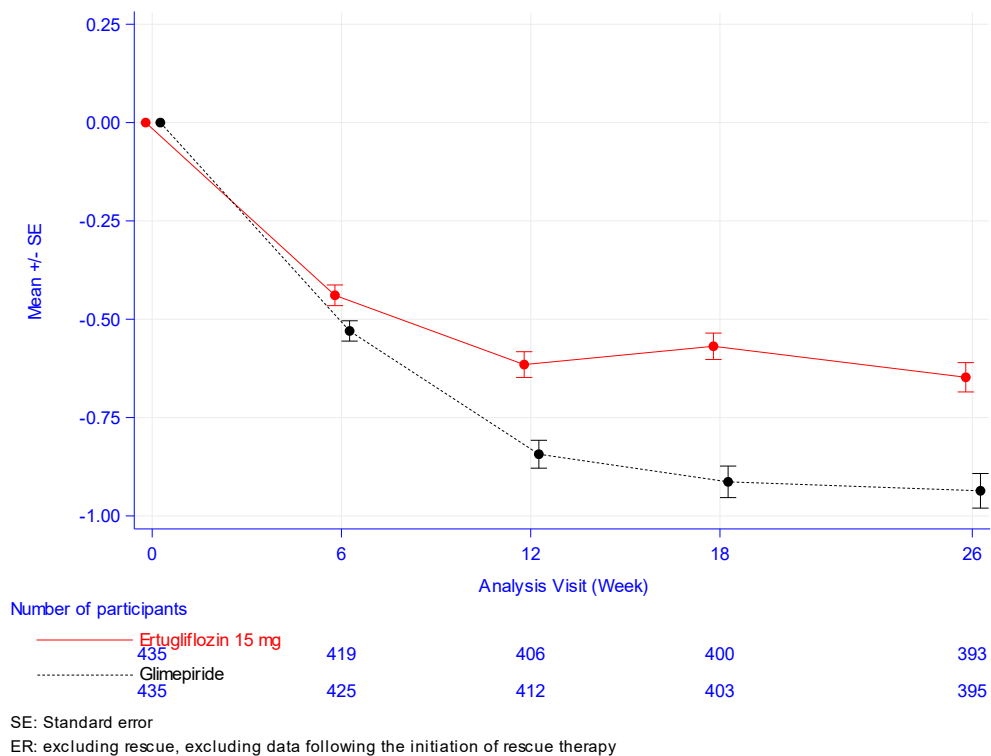


Abbildung 4-5: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 4-5 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm ist zu Beginn (bis zu Woche 12) ein deutlicher Abfall des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten, wobei dieser Abfall im Kontrollarm steiler verläuft. Im Behandlungsarm bleibt der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und Woche 26 auf ähnlichem Niveau, wohingegen der HbA1c-Wert im Kontrollarm bis zu Woche 26 leicht abfällt.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a					Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride			
HbA1c (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	7,80 (0,602)	7,15 (0,728)	-0,63 (0,039)	0,28	< 0,0001	0,35
Glimepirid	435	435	7,76 (0,600)	6,84 (0,872)	-0,92 (0,039)	[0,18; 0,39]		[0,22; 0,48]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. Der HbA1c-Wert (ER) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -0,63 % in der Ertugliflozin 15 mg Gruppe und -0,92 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Ertugliflozin 15 mg und klinisch relevant (SMD [95 %-KI]: 0,35 [0,22; 0,48]) (Tabelle 4-36).

Sensitivitätsanalyse***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des HbA1c-Wertes (%) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	427	425
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,5)	-0,5 (0,5)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,6 (-0,9; -0,2)
Min, Max	-3,2; 1,8	-3,1; 1,9
Woche 12		
N ^b	418	412
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,8 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-0,9; -0,2)	-0,8 (-1,3; -0,4)
Min, Max	-3,5; 1,5	-3,3; 2,3
Woche 18		
N ^b	413	405
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,7)	-0,9 (0,8)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,0; -0,1)	-0,9 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,1; 2,5	-3,5; 4,5
Woche 26		
N ^b	405	398
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,1)	-1,0 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,0; 1,9	-3,5; 6,6
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

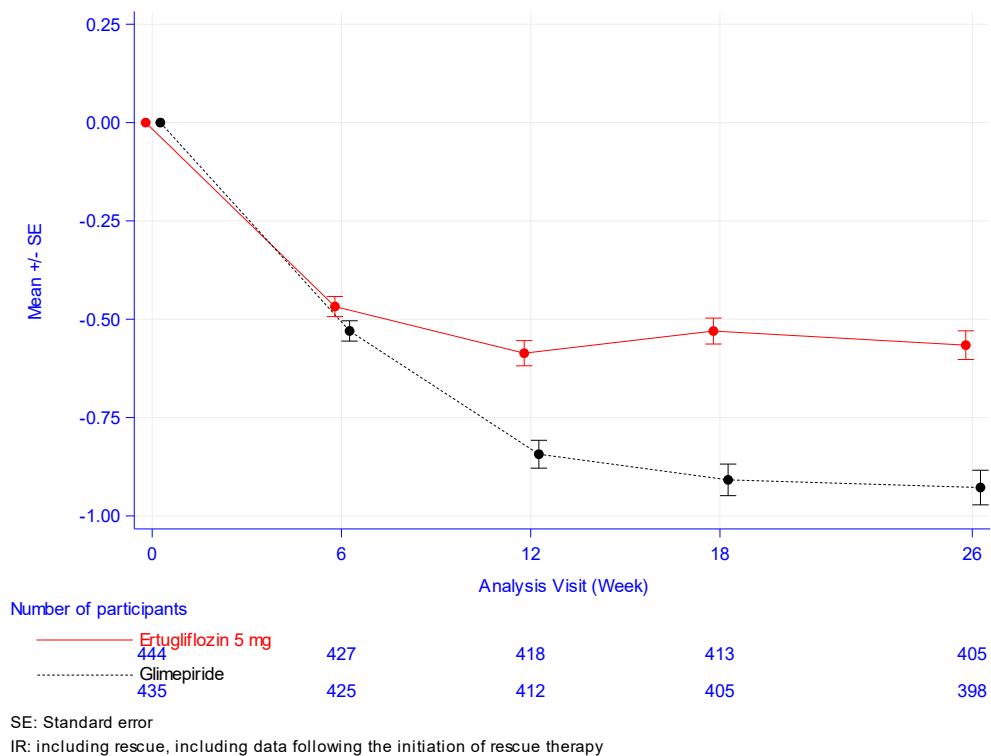


Abbildung 4-6: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 4-6 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm ist zu Beginn (bis zu Woche 12) ein deutlicher Abfall des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten, wobei dieser Abfall im Kontrollarm steiler verläuft. Im Behandlungsarm bleibt der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und Woche 26 auf ähnlichem Niveau, wohingegen der HbA1c-Wert im Kontrollarm bis zu Woche 26 leicht abfällt.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
HbA1c (%) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	7,81 (0,604)	7,22 (0,759)	-0,55 (0,038)	0,37	< 0,0001	0,45
Glimepirid	435	435	7,76 (0,600)	6,85 (0,874)	-0,92 (0,038)	[0,26; 0,47]		[0,32; 0,57]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der HbA1c-Wert (IR) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -0,55 % in der Ertugliflozin 5 mg Gruppe und -0,92 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg und klinisch relevant (SMD [95 %-KI]: 0,45 [0,32; 0,57]) (Tabelle 4-38).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des HbA1c-Wertes (%) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	425
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,5)	-0,5 (0,5)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-0,8; -0,1)	-0,6 (-0,9; -0,2)
Min, Max	-1,9; 3,0	-3,1; 1,9
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,8 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,3)	-0,8 (-1,3; -0,4)
Min, Max	-3,1; 1,4	-3,3; 2,3
Woche 18		
N ^b	401	405
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,8)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,0; -0,2)	-0,9 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,2; 1,4	-3,5; 4,5
Woche 26		
N ^b	396	398
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,9 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,1; -0,2)	-1,0 (-1,4; -0,5)
Min, Max	-3,0; 2,4	-3,5; 6,6
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

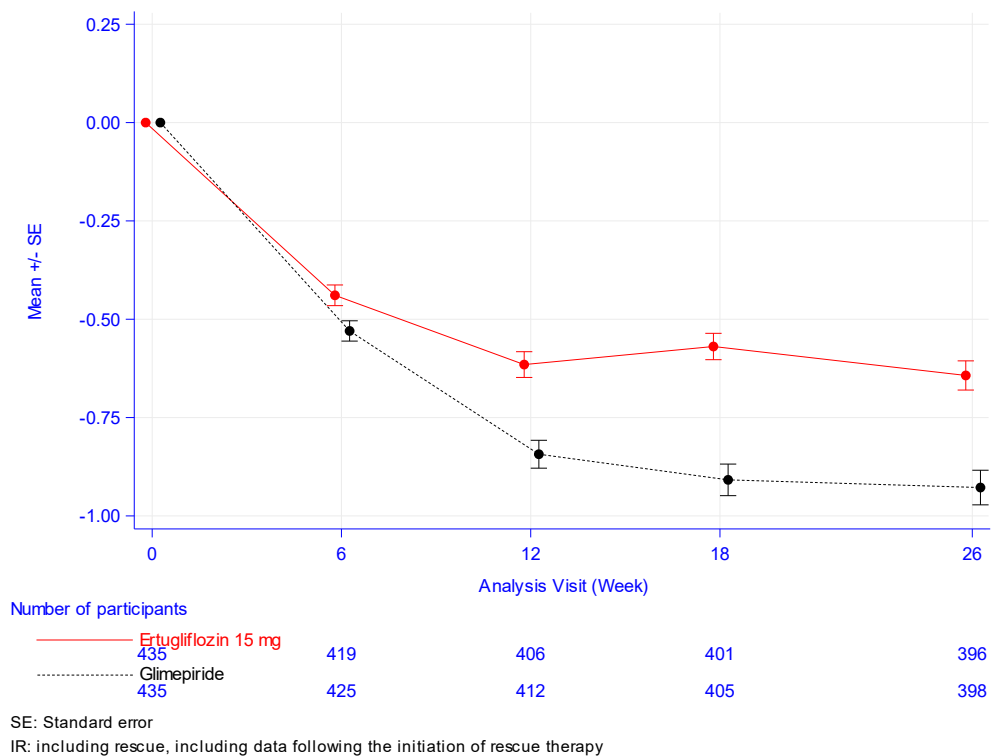


Abbildung 4-7: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 4-7 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm ist zu Beginn (bis zu Woche 12) ein deutlicher Abfall des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten, wobei dieser Abfall im Kontrollarm steiler verläuft. Im Behandlungsarm bleibt der HbA1c-Wert zwischen Woche 12 und Woche 26 auf ähnlichem Niveau, wohingegen der HbA1c-Wert im Kontrollarm bis zu Woche 26 leicht abfällt.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride						
HbA1c (%) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	7,80 (0,602)	7,15 (0,728)	-0,64 (0,038)	0,28	< 0,0001	0,35
Glimepirid	435	435	7,76 (0,600)	6,85 (0,874)	-0,92 (0,038)	[0,18; 0,38]		[0,22; 0,48]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der HbA1c-Wert (IR) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -0,64 % in der Ertugliflozin 15 mg Gruppe und -0,92 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Ertugliflozin 15 mg und klinisch relevant (SMD [95 %-KI]: 0,35 [0,22; 0,48]) (Tabelle 4-40).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung des Körpergewichts - RCT

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (kg) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	432	427
Mittelwert (SD)	-1,3 (1,6)	0,3 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-1,1 (-2,3; -0,1)	0,2 (-0,4; 1,0)
Min, Max	-10,1; 5,1	-6,3; 7,1
Woche 12		
N ^b	419	412
Mittelwert (SD)	-2,0 (2,2)	0,6 (1,9)
Median (Q1; Q3)	-1,9 (-3,1; -0,5)	0,5 (-0,4; 1,8)
Min, Max	-11,5; 4,5	-8,0; 7,3
Woche 18		
N ^b	414	404
Mittelwert (SD)	-2,4 (2,6)	0,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	-2,1 (-4,0; -0,6)	0,7 (-0,7; 2,2)
Min, Max	-11,5; 7,3	-10,6; 8,7
Woche 26		
N ^b	404	398
Mittelwert (SD)	-2,9 (3,1)	0,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-4,4; -1,0)	0,7 (-0,9; 2,4)
Min, Max	-16,0; 9,6	-21,3; 9,1
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

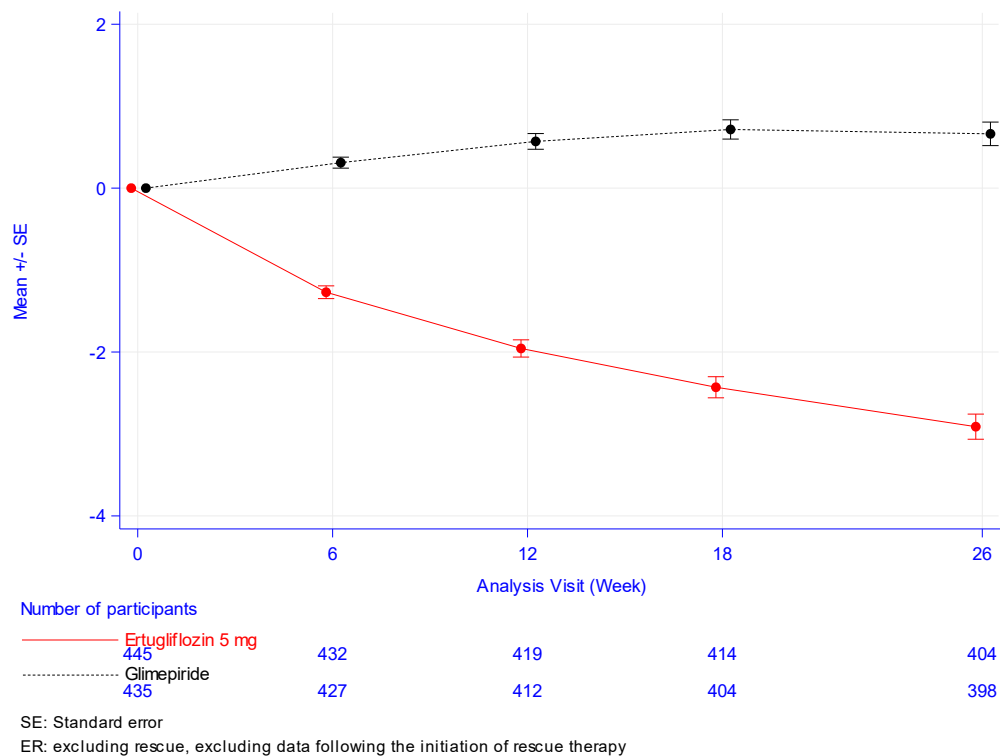


Abbildung 4-8: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 4-8 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin 5 mg und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Die Werte im Kontrollarm steigen zunächst leicht an und befinden sich danach überwiegend auf einem gleichbleibenden höheren Niveau, während die Werte im Interventionsarm bis zu Woche 26 signifikant sinken.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
Gewicht (kg) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	88,01 (18,973)	85,01 (18,653)	-2,86 (0,145)	-3,54	< 0,0001	-0,18
Glimepirid	435	435	86,90 (20,761)	87,61 (20,335)	0,68 (0,146)	[-3,94; -3,14]		[-0,20; -0,16]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In der Ertugliflozin 5 mg Gruppe wurde das Körpergewicht (ER) zu Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert um 2,86 kg reduziert, wohingegen sich das Körpergewicht in der Kontrollgruppe um 0,68 kg erhöhte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin 5 mg (SMD [95 %-KI]: -0,18 [-0,20; -0,16]) (Tabelle 4-42).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (kg) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	427
Mittelwert (SD)	-1,4 (1,8)	0,3 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-2,5; -0,2)	0,2 (-0,4; 1,0)
Min, Max	-10,0; 10,0	-6,3; 7,1
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-2,2 (2,3)	0,6 (1,9)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-3,5; -0,7)	0,5 (-0,4; 1,8)
Min, Max	-11,6; 9,0	-8,0; 7,3
Woche 18		
N ^b	399	404
Mittelwert (SD)	-2,7 (2,7)	0,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-4,2; -0,8)	0,7 (-0,7; 2,2)
Min, Max	-13,7; 9,2	-10,6; 8,7
Woche 26		
N ^b	392	398
Mittelwert (SD)	-3,1 (2,9)	0,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-4,8; -1,1)	0,7 (-0,9; 2,4)
Min, Max	-19,0; 10,0	-21,3; 9,1
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

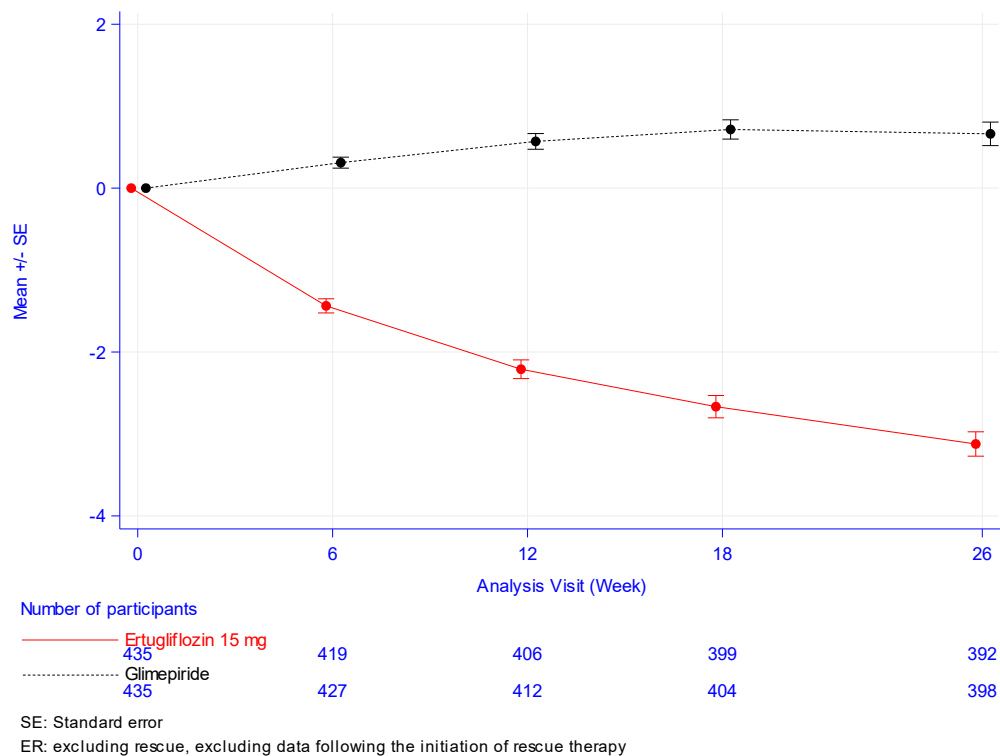


Abbildung 4-9: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 4-9 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin 15 mg und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Die Werte im Kontrollarm steigen zunächst leicht an und befinden sich danach überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau, während die Werte im Interventionsarm bis zu Woche 26 signifikant sinken.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride						
Gewicht (kg) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	85,67 (19,102)	82,63 (18,817)	-3,18 (0,143)	-3,88	< 0,0001	-0,20
Glimepirid	435	435	86,90 (20,761)	87,61 (20,335)	0,70 (0,142)	[-4,27; -3,49]		[-0,22; -0,18]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Ertugliflozin 15 mg Gruppe wurde das Körpergewicht (ER) zu Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert um 3,18 kg reduziert, wohingegen sich das Körpergewicht in der Kontrollgruppe um 0,70 kg erhöhte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin 15 mg (SMD [95 %-KI]: -0,20 [-0,22; -0,18]) (Tabelle 4-44).

Sensitivitätsanalysen***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (kg) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	432	427
Mittelwert (SD)	-1,3 (1,6)	0,3 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-1,1 (-2,3; -0,1)	0,2 (-0,4; 1,0)
Min, Max	-10,1; 5,1	-6,3; 7,1
Woche 12		
N ^b	419	412
Mittelwert (SD)	-2,0 (2,2)	0,6 (1,9)
Median (Q1; Q3)	-1,9 (-3,1; -0,5)	0,5 (-0,4; 1,8)
Min, Max	-11,5; 4,5	-8,0; 7,3
Woche 18		
N ^b	414	406
Mittelwert (SD)	-2,4 (2,6)	0,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	-2,1 (-4,0; -0,6)	0,7 (-0,7; 2,2)
Min, Max	-11,5; 7,3	-10,6; 8,7
Woche 26		
N ^b	406	401
Mittelwert (SD)	-2,9 (3,1)	0,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-4,4; -1,0)	0,6 (-0,9; 2,3)
Min, Max	-16,0; 9,6	-21,3; 9,1
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

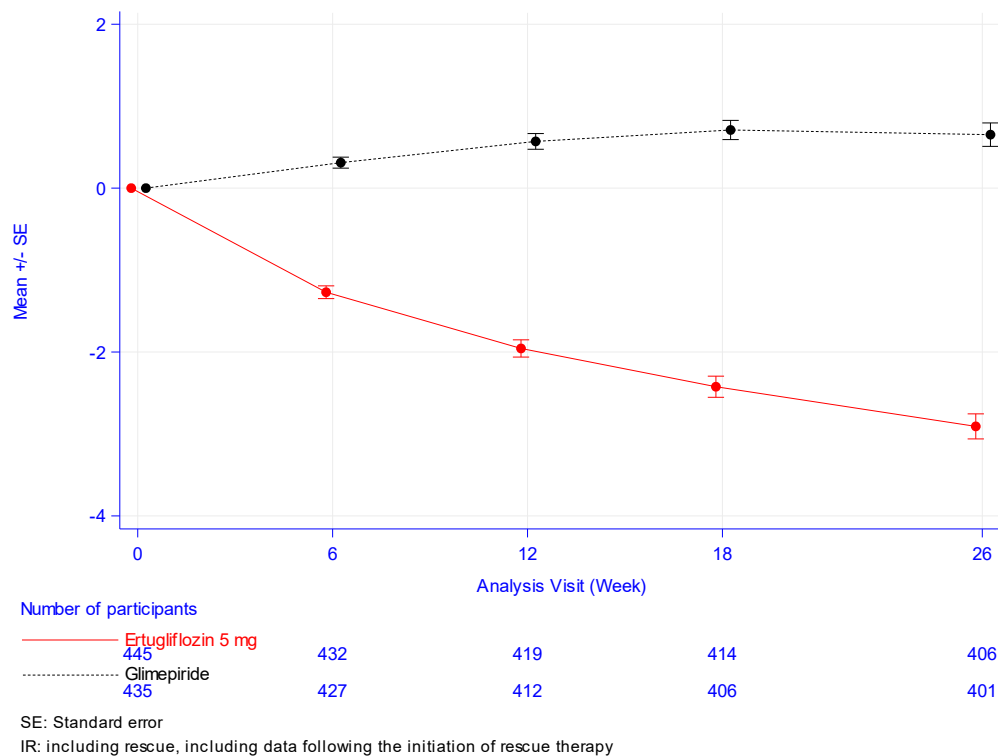


Abbildung 4-10: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 4-10 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin (5 mg) und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Die Werte im Kontrollarm steigen zunächst leicht an und befinden sich danach überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau, während die Werte im Interventionsarm bis zu Woche 26 deutlich sinken.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
Gewicht (kg) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	88,01 (18,973)	84,99 (18,622)	-2,86 (0,145)	-3,54	< 0,0001	-0,18
Glimepirid	435	435	86,90 (20,761)	87,62 (20,276)	0,68 (0,146)	[-3,94; -3,14]		[-0,20; -0,16]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In der Ertugliflozin 5 mg Gruppe wurde das Körpergewicht (IR) zu Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert um 2,86 kg reduziert, wohingegen das Körpergewicht in der Kontrollgruppe um 0,68 kg anstieg. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin 5 mg (SMD [95 %-KI]: -0,18 [-0,20; -0,16]) (Tabelle 4-46).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (kg) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	427
Mittelwert (SD)	-1,4 (1,8)	0,3 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-2,5; -0,2)	0,2 (-0,4; 1,0)
Min, Max	-10,0; 10,0	-6,3; 7,1
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-2,2 (2,3)	0,6 (1,9)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-3,5; -0,7)	0,5 (-0,4; 1,8)
Min, Max	-11,6; 9,0	-8,0; 7,3
Woche 18		
N ^b	400	406
Mittelwert (SD)	-2,7 (2,7)	0,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-4,2; -0,8)	0,7 (-0,7; 2,2)
Min, Max	-13,7; 9,2	-10,6; 8,7
Woche 26		
N ^b	394	401
Mittelwert (SD)	-3,1 (2,9)	0,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-4,8; -1,1)	0,6 (-0,9; 2,3)
Min, Max	-19,0; 10,0	-21,3; 9,1
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

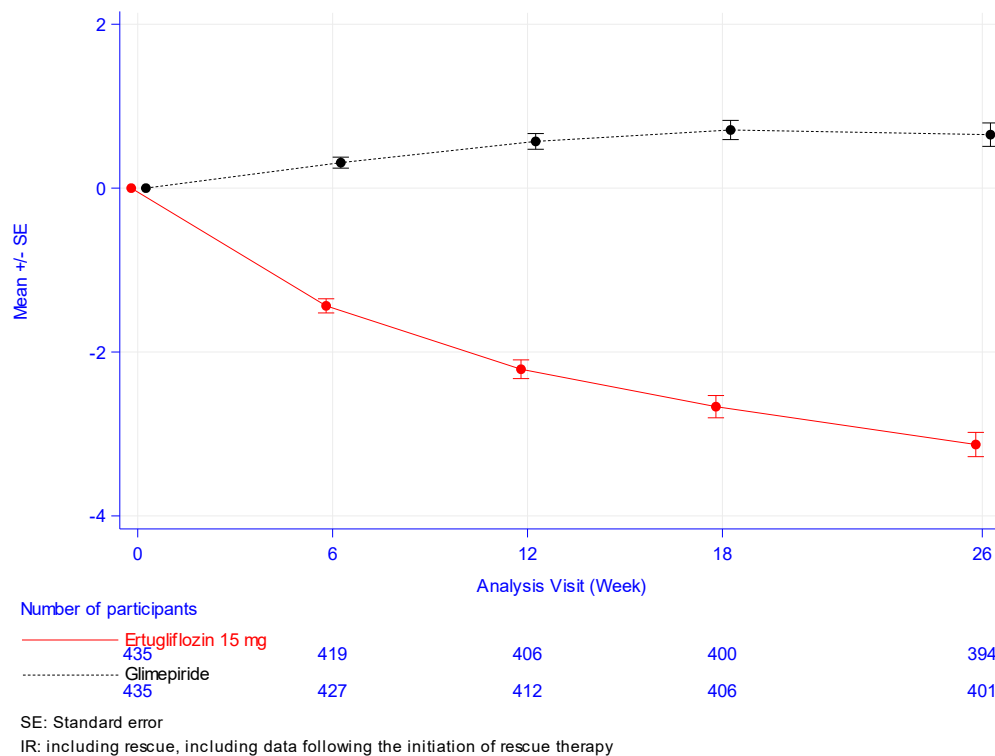


Abbildung 4-11 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 4-14 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte zwischen Ertugliflozin 15 mg und dem Kontrollarm vergleichbar sind. Die Werte im Kontrollarm steigen zunächst leicht an und befinden sich danach überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau, während die Werte im Interventionsarm bis zu Woche 26 deutlich sinken.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride						
Gewicht (kg) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	85,67 (19,102)	82,64 (18,798)	-3,18 (0,143)	-3,89	< 0,0001	-0,20
Glimepirid	435	435	86,90 (20,761)	87,62 (20,276)	0,70 (0,141)	[-4,28; -3,50]		[-0,22; -0,18]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In der Ertugliflozin 15 mg Gruppe wurde das Körpergewicht (IR) zu Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert um 3,18 kg reduziert, wohingegen sich das Körpergewicht in der Kontrollgruppe um 0,70 kg erhöhte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin 15 mg (SMD [95 %-KI]: -0,20 [-0,22; -0,18]) (Tabelle 4-48).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1.2.2.3 Veränderung des systolischen Blutdrucks - RCT

Hauptanalyse

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	432	427
Mittelwert (SD)	-2,4 (10,8)	0,1 (10,4)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-8,2; 4,0)	0,3 (-5,0; 6,3)
Min, Max	-56,6; 32,0	-47,6; 39,6
Woche 12		
N ^b	419	412
Mittelwert (SD)	-2,8 (11,7)	1,1 (11,5)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-9,3; 3,3)	0,7 (-6,7; 8,3)
Min, Max	-53,4; 36,3	-33,6; 42,0
Woche 18		
N ^b	414	404
Mittelwert (SD)	-3,3 (12,1)	0,8 (11,1)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-10,3; 3,6)	0,7 (-6,0; 8,0)
Min, Max	-54,0; 35,4	-32,6; 34,7
Woche 26		
N ^b	404	398
Mittelwert (SD)	-2,6 (12,0)	0,8 (11,8)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-9,5; 4,2)	0,0 (-6,6; 8,3)
Min, Max	-52,0; 32,3	-30,3; 49,0
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

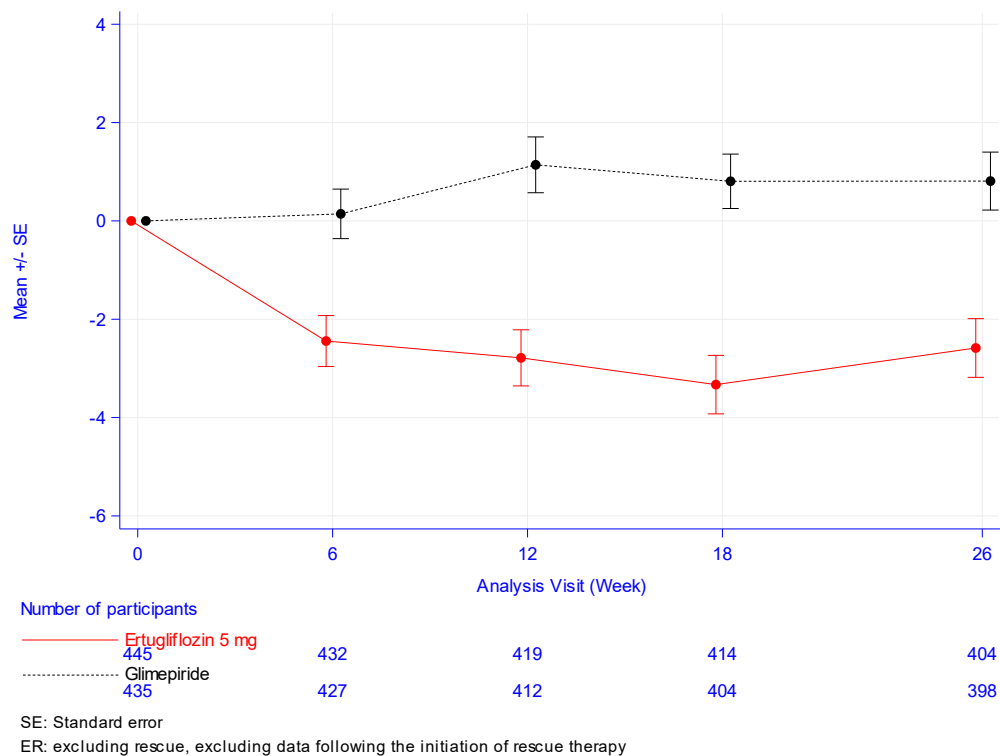


Abbildung 4-12 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 4-12 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert (ER) für Ertugliflozin 5 mg und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Der mittlere systolische Blutdruck im Kontrollarm steigt zunächst leicht an und bleibt danach überwiegend auf diesem Niveau, während der mittlere systolische Blutdruck im Interventionsarm zunächst sinkt und dann bis zu Woche 26 überwiegend auf einem Niveau bleibt.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
Systolischer Blutdruck (mmHg) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	130,19 (12,834)	127,62 (13,798)	-2,56 (0,562)	-3,32	< 0,0001	-0,25
Glimepirid	435	435	129,93 (12,069)	130,79 (13,066)	0,76 (0,566)	[-4,83; -1,82]		[-0,36; -0,13]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der systolische Blutdruck (ER) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -2,56 mmHg in der Ertugliflozin 5 mg Gruppe und um 0,76 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (SMD [95 %-KI]: -0,25 [-0,36; -0,13]) (Tabelle 4-50).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) (ER)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	427
Mittelwert (SD)	-3,6 (10,4)	0,1 (10,4)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-9,7; 3,0)	0,3 (-5,0; 6,3)
Min, Max	-42,4; 28,7	-47,6; 39,6
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-4,5 (10,6)	1,1 (11,5)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-10,4; 2,0)	0,7 (-6,7; 8,3)
Min, Max	-41,0; 26,6	-33,6; 42,0
Woche 18		
N ^b	399	404
Mittelwert (SD)	-4,4 (11,6)	0,8 (11,1)
Median (Q1; Q3)	-3,7 (-11,3; 2,4)	0,7 (-6,0; 8,0)
Min, Max	-42,3; 30,0	-32,6; 34,7
Woche 26		
N ^b	393	398
Mittelwert (SD)	-3,6 (12,3)	0,8 (11,8)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-11,0; 4,6)	0,0 (-6,6; 8,3)
Min, Max	-43,3; 36,0	-30,3; 49,0
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
ER: excluding rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

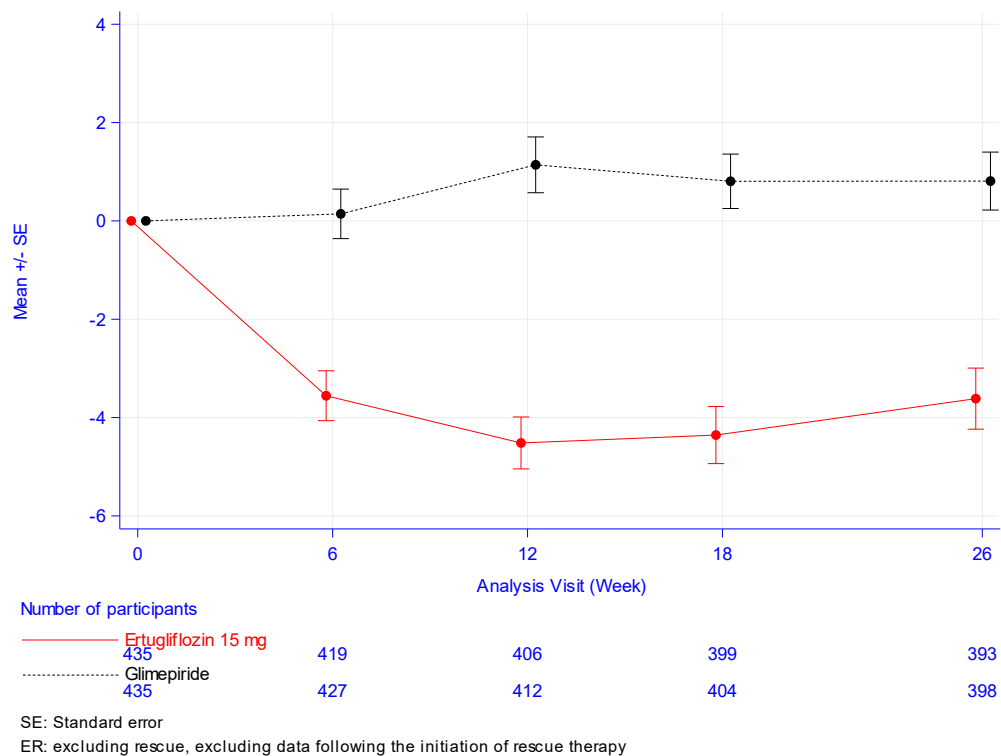


Abbildung 4-13 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 4-13 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert (ER) für Ertugliflozin 15 mg und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Der mittlere systolische Blutdruck im Kontrollarm steigt zunächst leicht an und bleibt danach überwiegend auf einem Niveau, während der mittlere systolische Blutdruck im Interventionsarm zunächst stark sinkt und dann bis zu Woche 26 überwiegend auf einem Niveau bleibt.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride						
Systolischer Blutdruck (mmHg) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	130,77 (12,392)	127,13 (13,354)	-3,36 (0,575)	-4,02	< 0,0001	-0,30
Glimepirid	435	435	129,93 (12,069)	130,79 (13,066)	0,66 (0,571)	[-5,54; -2,49]		[-0,42; -0,19]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. Der systolische Blutdruck (ER) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -3,36 mmHg in der Ertugliflozin 15 mg Gruppe und um 0,66 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (SMD [95 %-KI]: -0,30 [-0,42; -0,19]) (Tabelle 4-52).

Sensitivitätsanalyse***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

c Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N = 445	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	432	427
Mittelwert (SD)	-2,4 (10,8)	0,1 (10,4)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-8,2; 4,0)	0,3 (-5,0; 6,3)
Min, Max	-56,6; 32,0	-47,6; 39,6
Woche 12		
N ^b	419	412
Mittelwert (SD)	-2,8 (11,7)	1,1 (11,5)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-9,3; 3,3)	0,7 (-6,7; 8,3)
Min, Max	-53,4; 36,3	-33,6; 42,0
Woche 18		
N ^b	414	406
Mittelwert (SD)	-3,3 (12,1)	0,8 (11,1)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-10,3; 3,6)	0,5 (-6,0; 8,0)
Min, Max	-54,0; 35,4	-32,6; 34,7
Woche 26		
N ^b	406	401
Mittelwert (SD)	-2,6 (12,0)	0,8 (11,7)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-9,4; 4,0)	0,0 (-6,4; 8,0)
Min, Max	-52,0; 32,3	-30,3; 49,0
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

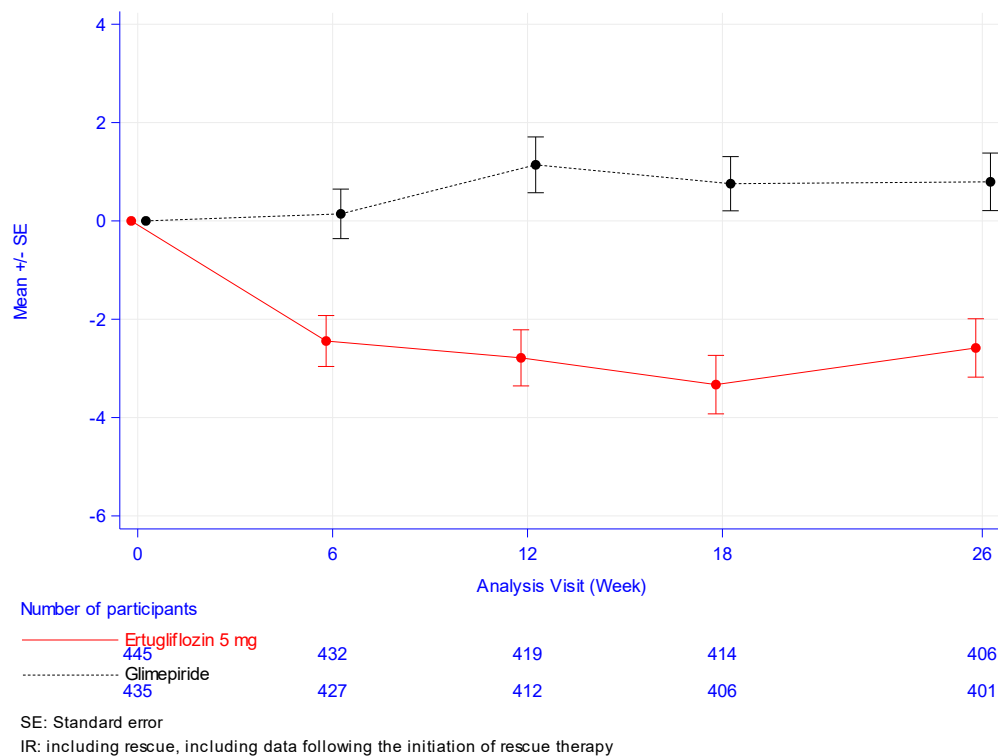


Abbildung 4-14 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-53 und Abbildung 4-14 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert (IR) für Ertugliflozin 5 mg und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Der mittlere systolische Blutdruck im Kontrollarm steigt zunächst leicht an und bleibt danach überwiegend auf diesem Niveau, während der mittlere systolische Blutdruck im Interventionsarm zunächst stark sinkt und dann bis zu Woche 26 überwiegend auf diesem Niveau bleibt.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride						
Systolischer Blutdruck (mmHg) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	445	445	130,19 (12,834)	127,61 (13,766)	-2,52 (0,559)	-3,30	< 0,0001	-0,25
Glimepirid	435	435	129,93 (12,069)	130,83 (13,037)	0,78 (0,563)	[-4,80; -1,80]		[-0,36; -0,13]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der systolische Blutdruck (IR) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -2,52 mmHg in der Ertugliflozin 5 mg Gruppe und um 0,78 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (SMD [95 %-KI]: -0,25 [-0,36; -0,13]) (Tabelle 4-54).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) (IR)	Studie: VERTIS SU ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N = 435	Glimepirid N = 435
Woche 6		
N ^b	419	427
Mittelwert (SD)	-3,6 (10,4)	0,1 (10,4)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-9,7; 3,0)	0,3 (-5,0; 6,3)
Min, Max	-42,4; 28,7	-47,6; 39,6
Woche 12		
N ^b	406	412
Mittelwert (SD)	-4,5 (10,6)	1,1 (11,5)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-10,4; 2,0)	0,7 (-6,7; 8,3)
Min, Max	-41,0; 26,6	-33,6; 42,0
Woche 18		
N ^b	400	406
Mittelwert (SD)	-4,3 (11,6)	0,8 (11,1)
Median (Q1; Q3)	-3,7 (-11,2; 2,4)	0,5 (-6,0; 8,0)
Min, Max	-42,3; 30,0	-32,6; 34,7
Woche 26		
N ^b	395	401
Mittelwert (SD)	-3,6 (12,3)	0,8 (11,7)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-11,3; 4,6)	0,0 (-6,4; 8,0)
Min, Max	-43,3; 36,0	-30,3; 49,0
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26		
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
IR: including rescue therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

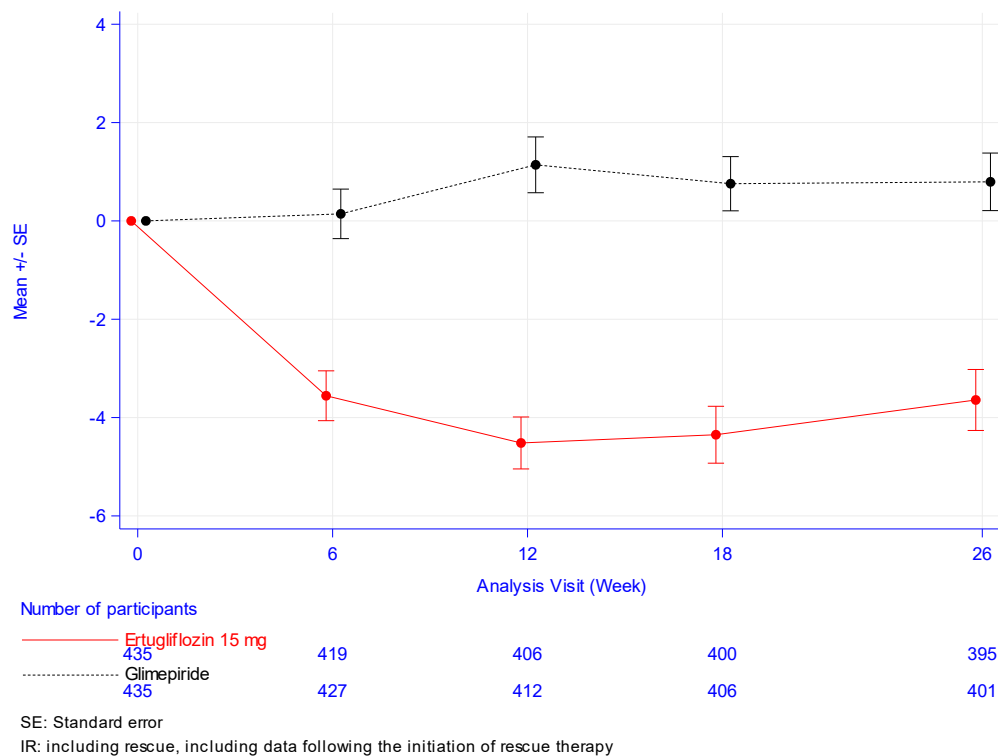


Abbildung 4-15 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (IR) (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS SU

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 4-15 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert (IR) für Ertugliflozin 15 mg und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Der mittlere systolische Blutdruck im Kontrollarm steigt zunächst leicht an und bleibt danach überwiegend auf diesem Niveau, während der mittlere systolische Blutdruck im Interventionsarm zunächst stark sinkt und dann bis zu Woche 26 überwiegend auf diesem Niveau bleibt.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (ER) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 26

Studie: VERTIS SU ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride						
Systolischer Blutdruck (mmHg) (IR)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	435	435	130,77 (12,392)	127,17 (13,335)	-3,37 (0,573)	-4,04	< 0,0001	-0,31
Glimepirid	435	435	129,93 (12,069)	130,83 (13,037)	0,68 (0,569)	[-5,56; -2,52]		[-0,42; -0,19]

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der systolische Blutdruck (IR) veränderte sich von Baseline zu Woche 26 um -3,37 mmHg in der Ertugliflozin 15 mg Gruppe und um 0,68 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (SMD [95 %-KI]: -0,31 [-0,42; -0,19]) (Tabelle 4-56).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Hypoglykämien - RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (ER) • Nicht-schwere Hypoglykämie (ER) • Schwere Hypoglykämie, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) <p>Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien exklusive Notfallmedikation (ER)</p> <p>Sensitivitätsanalyse Wie die Hauptanalyse aber inklusive Notfallmedikation (IR). Zudem Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq 70 mg/dL) (ER)</p>
APaT: All-Patients-as-Treated; ER: excluding rescue therapy; IR: including rescue therapy	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	2 (0,4)	23 (5,3)	0,09 [0,02; 0,36]	<0,001
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	2 (0,4)	23 (5,3)	0,09 [0,02; 0,36]	<0,001
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL ER	8 (1,8)	60 (13,8)	0,13 [0,06; 0,27]	<0,001
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	22 (4,9)	110 (25,3)	0,20 [0,13; 0,30]	<0,001
Nicht-schwere Hypoglykämien (ER)	22 (4,9)	110 (25,3)	0,20 [0,13; 0,30]	<0,001
Schwere Hypoglykämien IR	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,01]	0,043
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,01]	0,043

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

ER: excluding rescue therapy; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Hauptanalyse

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-59) bei:

- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,02; 0,36]; $p < 0,001$ und 0,13 [0,06; 0,27]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den nicht-schweren Hypoglykämien (ER) (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,13; 0,30]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,01]; $p = 0,043$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Sensitivitätsanalyse

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) ein signifikanter Unterschied bei (Tabelle 4-59):

- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (IR) (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,02; 0,36]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,13 [0,06; 0,27]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den nicht-schweren Hypoglykämien (IR) (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,13; 0,30]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (IR) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,01]; $p = 0,043$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	1 (0,2)	23 (5,3)	0,04 [0,01; 0,32]	<0,001
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	1 (0,2)	23 (5,3)	0,04 [0,01; 0,32]	<0,001
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL ER	12 (2,8)	60 (13,8)	0,20 [0,11; 0,37]	<0,001
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	31 (7,1)	110 (25,3)	0,28 [0,19; 0,41]	<0,001
Nicht-schwere Hypoglykämien (ER)	31 (7,1)	110 (25,3)	0,28 [0,19; 0,41]	<0,001
Schwere Hypoglykämien IR	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,06]	0,045
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,06]	0,045

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

ER: excluding rescue therapy; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Hauptanalyse

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-60) bei:

- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,32]; p < 0,001) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den nicht-schweren Hypoglykämien (ER) (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; p < 0,001) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,06]; p = 0,045) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Sensitivitätsanalyse

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-60) bei:

- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (IR) (RR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,32]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,11; 0,37]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den nicht-schweren Hypoglykämien (IR) (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- bei den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (IR) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,06]; $p = 0,045$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse - RCT

4.3.1.3.1.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	Es werden alle Unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (IR) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (IR) • Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (IR) • Schwere Unerwünschte Ereignisse (IR)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (IR) • Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (IR) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (IR) • Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (IR) <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Unerwünschte Ereignis.</p> <p>Ein Unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein Unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels oder mit dem protokollspezifizierten Verfahren steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder mit dem protokollspezifizierten Verfahren.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Ein Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist jegliches Unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p>Darüber hinaus gelten folgenden Kriterien für jegliches Unerwünschte Ereignis, obwohl sie gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Definition nicht zur Kategorisierung schwerwiegendes Unerwünschte Ereignis führen, um lokale Anforderungen zu erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist Krebs • Es steht in Verbindung mit einer Überdosis <p><u>Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten nicht-schweren unerwünschten Ereignis.</p> <p><u>Schwere Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis ist jegliches Unerwünschte Ereignis, das zu einer Unfähigkeit gewöhnliche Aktivitäten nachzugehen führt.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegende unerwünschte Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p><u>Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p>Patienten ohne Unerwünschte Ereignisse werden 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p>
APaT: All Participants as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p-Wert ^d
Jedes UE	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645
Schwerwiegende UE	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Nicht-schwere UE	206 (46,3)	212 (48,7)	0,95 [0,83; 1,09]	0,468
Schwere UE	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168
Therapieabbruch wegen UE	9 (2,0)	10 (2,3)	0,88 [0,36; 2,14]	0,778
Jedes UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
auftraten. b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschte Ereignisse				

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 5 mg) ein signifikanter Unterschied bei (Tabelle 4-63):

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; p = 0,018) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; p = 0,018) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Jedes UE	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Nicht-schwere UE	225 (51,7)	212 (48,7)	1,06 [0,93; 1,21]	0,378
Schwere UE	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221
Therapieabbruch wegen UE	21 (4,8)	10 (2,3)	2,10 [1,00; 4,41]	0,044
Jedes UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschte Ereignisse				

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigt sich eine gleichgerichtete Tendenz. In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten bei Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse und Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Ertugliflozin 15 mg). Es zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten bei Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,10 [1,00; 4,41]; p = 0,044) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-64). Somit treten in der höheren Dosierung von Ertugliflozin weniger Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, bei einem Anstieg der Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

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

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

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

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-61 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-6 aufgeschlüsselt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p>
<p>APaT: All Participants as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SU						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperide		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =445)	Glimperid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (9,7)	33 (7,6)	1,27 [0,83; 1,97]	0,273	0,450
Diarrhoe	7 (1,6)	10 (2,3)	0,68 [0,26; 1,78]	0,434	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (24,3)	82 (18,9)	1,29 [1,00; 1,66]	0,051	0,153
Infektion der oberen Atemwege	17 (3,8)	8 (1,8)	2,08 [0,91; 4,76]	0,077	n.s.
Harnwegsinfektion	23 (5,2)	16 (3,7)	1,41 [0,75; 2,62]	0,283	n.s.
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (2,9)	17 (3,9)	0,75 [0,37; 1,52]	0,420	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte	10 (2,2)	9 (2,1)	1,09 [0,45; 2,65]	0,856	0,934

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperiride		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =445)	Glimperirid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Komplikationen					
Untersuchungen	20 (4,5)	17 (3,9)	1,15 [0,61; 2,17]	0,665	0,887
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (6,5)	96 (22,1)	0,30 [0,20; 0,44]	< 0,001	< 0,001
Hypoglykaemie	13 (2,9)	80 (18,4)	0,16 [0,09; 0,28]	< 0,001	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (6,7)	31 (7,1)	0,95 [0,58; 1,54]	0,822	0,934
Rueckenschmerzen	10 (2,2)	9 (2,1)	1,09 [0,45; 2,65]	0,856	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	20 (4,5)	30 (6,9)	0,65 [0,38; 1,13]	0,124	0,298
Kopfschmerzen	11 (2,5)	8 (1,8)	1,34 [0,55; 3,31]	0,519	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (5,2)	10 (2,3)	2,25 [1,08; 4,67]	0,025	0,151
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (3,1)	5 (1,1)	2,74 [0,99; 7,53]	0,042	0,153
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,5)	16 (3,7)	0,67 [0,32; 1,43]	0,300	0,450
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (2,7)	12 (2,8)	0,98 [0,44; 2,15]	0,955	0,955
Gefäßerkrankungen	13 (2,9)	8 (1,8)	1,59 [0,66; 3,79]	0,293	0,450

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

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

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

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

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,20; 0,44]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

In dieser SOC zeigt der PT „Hypoglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-67).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimperide		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =435)	Glimperid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (9,4)	33 (7,6)	1,24 [0,80; 1,93]	0,331	0,554
Diarrhoe	7 (1,6)	10 (2,3)	0,70 [0,27; 1,82]	0,463	n.s.
Uebelkeit	11 (2,5)	3 (0,7)	3,67 [1,03; 13,05]	0,031	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (2,8)	9 (2,1)	1,33 [0,57; 3,13]	0,508	0,698
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (21,4)	82 (18,9)	1,13 [0,87; 1,48]	0,352	0,554
Harnwegsinfektion	14 (3,2)	16 (3,7)	0,88 [0,43; 1,77]	0,710	n.s.
Virale Infektion der oberen Atemwege	8 (1,8)	17 (3,9)	0,47 [0,21; 1,08]	0,068	n.s.
Untersuchungen	30 (6,9)	17 (3,9)	1,76 [0,99; 3,15]	0,051	0,141
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (10,1)	96 (22,1)	0,46 [0,33; 0,64]	< 0,001	< 0,001
Hypoglykämie	18 (4,1)	80 (18,4)	0,23 [0,14; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (6,4)	31 (7,1)	0,90 [0,55; 1,48]	0,686	0,838
Erkrankungen des Nervensystems	20 (4,6)	30 (6,9)	0,67 [0,38; 1,16]	0,145	0,320
Kopfschmerzen	10 (2,3)	8 (1,8)	1,25 [0,50; 3,14]	0,634	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (7,8)	10 (2,3)	3,40 [1,70; 6,80]	< 0,001	0,001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (4,6)	5 (1,1)	4,00 [1,51; 10,56]	0,002	0,009
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (3,9)	16 (3,7)	1,06 [0,54; 2,08]	0,859	0,859
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (3,0)	12 (2,8)	1,08 [0,50; 2,35]	0,839	0,859

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =435)	Glimepirid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
<p>mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrekturfaktor auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant ('n.s.') wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren</p> <p>FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>					

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-68):

- in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,46 [0,33; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Hypoglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,14; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,40 [1,70; 6,80]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- in der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,00 [1,51; 10,56]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,009$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Ertugliflozin 5 mg

In der Studie VERTIS SU wurden für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) die Inzidenzkriterien der endpunktspezifischen Darstellungssystematik der SOC und PT (siehe Tabelle 4-6) nicht erfüllt und somit wurde keine statistische Analyse durchgeführt.

Ertugliflozin 15 mg

In der Studie VERTIS SU wurden für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) die Inzidenzkriterien der endpunktspezifischen Darstellungssystematik der SOC und PT (siehe Tabelle 4-6) nicht erfüllt und somit wurde keine statistische Analyse durchgeführt.

Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**Ertugliflozin 5 mg**

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =445)	Glimepirid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (9,7)	33 (7,6)	1,27 [0,83; 1,97]	0,273	0,403
Diarrhoe	7 (1,6)	10 (2,3)	0,68 [0,26; 1,78]	0,434	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104 (23,4)	81 (18,6)	1,26 [0,97; 1,63]	0,084	0,231
Infektion der oberen Atemwege	17 (3,8)	8 (1,8)	2,08 [0,91; 4,76]	0,077	n.s.
Harnwegsinfektion	23 (5,2)	15 (3,4)	1,50 [0,79; 2,83]	0,210	n.s.
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (2,9)	17 (3,9)	0,75 [0,37; 1,52]	0,420	n.s.
Untersuchungen	20 (4,5)	16 (3,7)	1,22 [0,64; 2,33]	0,541	0,662
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (6,5)	96 (22,1)	0,30 [0,20; 0,44]	< 0,001	< 0,001
Hypoglykaemie	13 (2,9)	80 (18,4)	0,16 [0,09; 0,28]	< 0,001	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (6,7)	31 (7,1)	0,95 [0,58; 1,54]	0,822	0,905
Rueckenschmerzen	10 (2,2)	9 (2,1)	1,09 [0,45; 2,65]	0,856	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	19 (4,3)	28 (6,4)	0,66 [0,38; 1,17]	0,153	0,337
Kopfschmerzen	11 (2,5)	8 (1,8)	1,34 [0,55; 3,31]	0,519	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (5,2)	10 (2,3)	2,25 [1,08; 4,67]	0,025	0,138
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (3,1)	5 (1,1)	2,74 [0,99; 7,53]	0,042	0,153
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (2,0)	15 (3,4)	0,59 [0,26; 1,33]	0,194	0,356
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (2,7)	12 (2,8)	0,98 [0,44; 2,15]	0,955	0,955

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperide		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =445)	Glimperid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Gefäßerkrankungen	13 (2,9)	8 (1,8)	1,59 [0,66; 3,79]	0,293	0,403

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

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

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

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

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,20; 0,44]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Hypoglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-69).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimperide		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =435)	Glimperid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (9,2)	33 (7,6)	1,21 [0,78; 1,88]	0,392	0,616
Diarrhoe	6 (1,4)	10 (2,3)	0,60 [0,22; 1,64]	0,313	n.s.
Uebelkeit	11 (2,5)	3 (0,7)	3,67 [1,03; 13,05]	0,031	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	12 (2,8)	9 (2,1)	1,33 [0,57; 3,13]	0,508	0,698

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =435)	Glimepirid (N ^c =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Verbreichungsort					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	92 (21,1)	81 (18,6)	1,14 [0,87; 1,48]	0,350	0,616
Harnwegsinfektion	14 (3,2)	15 (3,4)	0,93 [0,46; 1,91]	0,850	n.s.
Virale Infektion der oberen Atemwege	8 (1,8)	17 (3,9)	0,47 [0,21; 1,08]	0,068	n.s.
Untersuchungen	30 (6,9)	16 (3,7)	1,88 [1,04; 3,39]	0,034	0,094
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (10,1)	96 (22,1)	0,46 [0,33; 0,64]	< 0,001	< 0,001
Hypoglykaemie	18 (4,1)	80 (18,4)	0,23 [0,14; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (6,4)	31 (7,1)	0,90 [0,55; 1,48]	0,686	0,791
Erkrankungen des Nervensystems	19 (4,4)	28 (6,4)	0,68 [0,38; 1,20]	0,177	0,390
Kopfschmerzen	10 (2,3)	8 (1,8)	1,25 [0,50; 3,14]	0,634	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	33 (7,6)	10 (2,3)	3,30 [1,65; 6,61]	< 0,001	0,002
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (4,4)	5 (1,1)	3,80 [1,43; 10,09]	0,004	0,014
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (3,9)	15 (3,4)	1,13 [0,57; 2,24]	0,719	0,791
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (2,8)	12 (2,8)	1,00 [0,45; 2,20]	1,000	1,000

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

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

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

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

In der Studie VERTIS SU zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-70):

- in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,46 [0,33; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Hypoglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,14; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,30 [1,65; 6,61]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- in der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,80 [1,43; 10,09]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,014$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Ertugliflozin 5 mg

In der Studie VERTIS SU wurden für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) die Inzidenzkriterien der endpunktspezifischen Darstellungssystematik der SOC und PT nicht erfüllt und somit keine statistische Analyse durchgeführt.

Ertugliflozin 15 mg

In der Studie VERTIS SU wurden für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) die Inzidenzkriterien der endpunktspezifischen Darstellungssystematik der SOC und PT nicht erfüllt und somit keine statistische Analyse durchgeführt.

Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 445	Glimepirid N ^c = 435
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	9 (2,0)	10 (2,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,2)
Ohrscherzen	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	4 (0,9)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 445	Glimepirid N ^c = 435
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (0,2)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (0,2)
Enterokolitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Epigastrische Beschwerden	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,4)	0 (0,0)
Candidose der Geschlechtsorgane	1 (0,2)	0 (0,0)
Vaginalinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,4)	0 (0,0)
Rheumatoide Arthritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0 (0,0)
Kolonkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (0,2)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (0,4)	1 (0,2)
Balanoposthitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Prostatitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Vulvovaginaler Pruritus	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (0,2)
Hautverfärbung	0 (0,0)	1 (0,2)
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

In der VERTIS SU zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem Unerwünschte Ereignisse zurückführen (2,0 % vs. 2,3 %) (Tabelle 4-71).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 435	Glimepirid N ^c = 435
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	21 (4,8)	10 (2,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,2)
Ohrschmerzen	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,9)	4 (0,9)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (0,2)	1 (0,2)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 435	Glimepirid N ^c = 435
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Mundtrockenheit	1 (0,2)	0 (0,0)
Enterokolitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Epigastrische Beschwerden	0 (0,0)	1 (0,2)
Uebelkeit	2 (0,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	0 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (0,2)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankung des Gallentrakts	1 (0,2)	0 (0,0)
Cholelithiasis	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,7)	0 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1 (0,2)	0 (0,0)
Vulvovaginitis	2 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (0,7)	1 (0,2)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	3 (0,7)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Hyperglykaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypoglykaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,2)	1 (0,2)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,2)
Kopfschmerzen	1 (0,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Stimmungsschwankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,7)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Pollakisurie	2 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (0,7)	1 (0,2)
Balanoposthitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Prostatitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Genitaler Pruritus	1 (0,2)	0 (0,0)
Vulvovaginaler Pruritus	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,2)	0 (0,0)
Dysphonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,2)	1 (0,2)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Hautverfärbung	0 (0,0)	1 (0,2)
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

In der VERTIS SU zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zurückführen (4,8 % vs. 2,3 %) (Tabelle 4-72).

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

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

4.3.1.3.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts AEOSI

Studie	Operationalisierung
VERTIS SU	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt AEOSI zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEOSI gesamt • Schwerwiegende AEOSI • Nicht-schwere AEOSI • Schwere AEOSI <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie AEOSI entspricht der in Tabelle 4-61 beschriebenen Vorgehensweise.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste inkludiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen IR • Genitalinfektionen (männlich) IR • Genitalinfektionen (weiblich) IR • Hypovolämie IR • Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR • Fraktur (adjudiziert) IR • Pankreatitis (adjudiziert) IR • Renale Ereignisse (adjudiziert) IR • Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR • Ketoazidose (adjudiziert) IR <p>Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; IR: Including Rescue Therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms.</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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt AEOSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS SU						
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisses von speziellem Interesse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

AEOSI gesamt**Ertugliflozin 5 mg**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	29 (6,5)	22 (5,1)	1,29 [0,75; 2,21]	0,355
Hypovolämie (CMQ) IR	5 (1,1)	3 (0,7)	1,63 [0,39; 6,78]	0,498
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	0,98 [0,06; 15,58]	0,987
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in allen Endpunkten der Endpunktkategorie AEOSI gesamt (Harnwegsinfektionen IR, Hypovolämie IR, Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR, Fraktur (adjudiziert) IR, Pankreatitis (adjudiziert) IR, Renale Ereignisse (adjudiziert) IR, Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR, Ketoazidose (adjudiziert) IR) (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-75).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	24 (5,5)	22 (5,1)	1,09 [0,62; 1,92]	0,762
Hypovolämie (CMQ) IR	2 (0,5)	3 (0,7)	0,67 [0,11; 3,97]	0,654
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,5)	0 (0,0)	n.a.	0,157
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt AEOSI gesamt (Harnwegsinfektionen IR, Hypovolämie IR, Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR, Fraktur (adjudiziert) IR, Pankreatitis (adjudiziert) IR, Renale Ereignisse (adjudiziert) IR, Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR, Ketoazidose (adjudiziert) IR) (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-76).

AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (männlich)**Ertugliflozin 5 mg**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =227)	Glimepirid (N ^b =224)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	7 (3,1)	0 (0,0)	n.a.	0,008
Schwerwiegende Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	7 (3,1)	0 (0,0)	n.a.	0,008

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich in der Endpunktkategorie AEOSI Gesamtraten bei den Genitalinfektionen (männlich) IR Ertugliflozin (5 mg) für den Endpunkt (Tabelle 4-77):

- AEOSI Genitalinfektionen (männlich) (IR) gesamt ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,008) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- Nicht-schwere AEOSI Genitalinfektionen (männlich) (IR) ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,008) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =191)	Glimepirid (N ^b =224)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	4 (2,1)	0 (0,0)	n.a.	0,030
Schwerwiegende Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	1 (0,5)	0 (0,0)	n.a.	0,279
Schwere Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (CMQ) (männlich) IR	4 (2,1)	0 (0,0)	n.a.	0,030

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Studie VERTIS SU zeigt sich in der Endpunktkategorie AEOSI Gesamtraten bei den Genitalinfektionen (männlich) IR Ertugliflozin (15 mg) für den Endpunkt (Tabelle 4-78):

- AEOSI gesamt (Genitalinfektionen (männlich) (IR) ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,030) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- Nicht-schwere AEOSI (Genitalinfektionen (männlich) (IR) ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,030) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (weiblich)**Ertugliflozin 5 mg**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI Gesamtraten für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =218)	Glimepirid (N ^b =211)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	13 (6,0)	3 (1,4)	4,19 [1,21; 14,51]	0,013
Schwerwiegende Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	13 (6,0)	3 (1,4)	4,19 [1,21; 14,51]	0,013

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich in der Endpunktkategorie AEOSI Gesamtraten bei den Genitalinfektionen (weiblich) IR Ertugliflozin (5 mg) für den Endpunkt (Tabelle 4-79):

- AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) IR gesamt ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,19 [1,21; 14,51]; p = 0,013) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- Nicht-schwere AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) IR ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,19 [1,21; 14,51]; p = 0,013) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =244)	Glimepirid (N ^b =211)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	23 (9,4)	3 (1,4)	6,63 [2,02; 21,77]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR	23 (9,4)	3 (1,4)	6,63 [2,02; 21,77]	<0,001

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. In der Studie VERTIS SU zeigt sich in der Endpunktkategorie AEOSI Gesamtraten bei den Genitalinfektionen (weiblich) IR Ertugliflozin (15 mg) für den Endpunkt (Tabelle 4-80):

- AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) IR gesamt ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 6,63 [2,02; 21,77]; $p < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- Nicht-schwere AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) IR ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 6,63 [2,02; 21,77]; $p < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Schwerwiegende AEOSI***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 7,98]	0,312
Hypovolämie (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-81).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,16]	0,317
Hypovolämie (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-82).

Nicht-schwere AEOSI***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	29 (6,5)	21 (4,8)	1,35 [0,78; 2,33]	0,279
Hypovolämie (CMQ) IR	5 (1,1)	3 (0,7)	1,63 [0,39; 6,78]	0,498
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	0,98 [0,06; 15,58]	0,987
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-83).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	24 (5,5)	21 (4,8)	1,14 [0,65; 2,02]	0,646
Hypovolämie (CMQ) IR	2 (0,5)	3 (0,7)	0,67 [0,11; 3,97]	0,654
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,16]	0,317
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,5)	0 (0,0)	n.a.	0,157

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-84).

Schwere AEOSI***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 7,98]	0,312
Hypovolämie (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-85).

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlung seffekt p- Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,16]	0,317
Hypovolämie (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

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

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

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-86).

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

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.

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.

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

Tabelle 4 -87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausgangswert HbA1c (<8 und ≥8%)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)	Ausgangswert BMI (≤ Median vs. > Median)	Vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie)	Zeit seit der Diagnose des T2DM (≤ Median vs. > Median in Jahren)
VERTIS SU									
Mortalität									
Gesamtmortalität	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität									
MACE plus	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des HbA1c-Wertes	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Veränderung des Körpergewichts	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des systolischen Blutdrucks	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hypoglykämien	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^a	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

(gegliedert nach SOC und PT) ^{b, c}									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) ^d	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.</p> <p>b: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.</p> <p>c: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation <p>d: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) umfasst AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI, Nicht-schwere AEOSI und Schwere AEOSI.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; WHO: World Health Organization</p>									

Für die Studie VERTIS SU wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4 -87 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4 -87 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Ertugliflozin 5 mg

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 5 mg) insgesamt 67 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-88). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 3 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 6 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 11,8% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen 3,2%.

Tabelle 4-88: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 5 mg)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	67
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	3
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests^b	11,8 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	3,2%
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 3 Subgruppen abzüglich 3 „n.a. und n.c.“ = 0 Testungen Morbidity: 42 Endpunkte mit jeweils 3 bzw. 9 Subgruppen abzüglich 24 „n.a.“ und „n.c.“ = 18 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0 Endpunkte = 0 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 159 Endpunkte mit jeweils 3 Subgruppen abzüglich 110 „n.c.“ = 49 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD. n.a.: nicht anwendbar ; n.c.: nicht berechnet</p>	

Ertugliflozin 15 mg

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 15 mg) insgesamt 57 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-89). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 3 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 6 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 6,5% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen 5,4%.

Tabelle 4-89: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Ertugliflozin 15 mg)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	57
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	3
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests^b	6,5 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	5,4 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 3 Subgruppen abzüglich 3 „n.a. und n.c.“ = 0 Testungen Morbidity: 42 Endpunkte mit jeweils 3 bzw. 9 Subgruppen abzüglich 24 „n.a.“ und „n.c.“ = 18 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0 Endpunkte = 0 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 159 Endpunkte mit jeweils 3 Subgruppen abzüglich 120 „n.c.“ = 39 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD. n.a.: nicht anwendbar ; n.c.: nicht berechnet</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 4-1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-90 bis Tabelle 4-109 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.

Ertugliflozin 5 mg

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-90 bis Tabelle 4-92 und Tabelle 4-96 bis Tabelle 4-102) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

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

Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des HbA1c-Wertes ER ($p=0,030$)

- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):
Positiver Interaktionstest bei den AEOSI für Harnwegsinfektionen (Customized MedDRA Query, CMQ) IR (p = 0,050) und Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR (p = 0,006) und bei den Nicht-schweren AEOSI für Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR (p = 0,006).
- Subgruppe Ausgangswert HbA1c
Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des HbA1c-Wertes ER (p<0,001)
- Subgruppe Zeit seit der Diagnose des T2DM
Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des HbA1c-Wertes ER (p=0,042)

Ertugliflozin 15 mg

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-93 bis Tabelle 4-95 und Tabelle 4-103 bis Tabelle 4-109) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich)
Positiver Interaktionstest bei Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den PT „Hypoglykämie“ (p = 0,050) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den PT „Hypoglykämie“ (p = 0,050).
- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre):
Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des HbA1c-Wertes ER (p=0,022)
- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):
Positiver Interaktionstest bei Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den PT „Hypoglykämie“ (p = 0,030) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den PT „Hypoglykämie“ (p = 0,030).
- Subgruppe Ausgangswert HbA1c
Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des HbA1c-Wertes ER (p<0,001)

4.3.1.3.2.1.1 Mortalität und Morbidität***Ertugliflozin 5 mg***

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität und den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepirid	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Mortalität			
Gesamtmortalität	n.c.	n.c.	n.c.
MACE plus^d			
MACE plus	n.c.	n.c.	n.c.
Kardiovaskulärer Tod	n.c.	n.c.	n.c.
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	n.c.	n.c.	n.c.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	n.c.	n.c.	n.c.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	n.c.	n.c.	n.c.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz			
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum)			
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population			
c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet			
d: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris			
CV: kardiovaskulär; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization			

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

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die weiteren Morbiditätsendpunkte für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS Ertugliflozin 5 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	SU ^a	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausgangswert HbA1c (<8 und ≥ 8%)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Ausgangswert BMI (≤ Median vs. > Median)	Vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie)	Zeit seit der Diagnose des T2DM (≤ Median vs. > Median)
Körpergewicht (kg) (ER)		0,340	0,393	0,975	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Systolischer Blutdruck (mmHg) (ER)		0,287	0,484	0,298	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
HbA1c (%) (ER)		0,107	0,030^c	0,098	< 0,001^c	0,318	0,767	0,658	0,277	0,042^c

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 c: p-Wert der Interaktion < 0,05
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate);
 ER: excluding rescue therapy; n.p.: not performed (nicht durchgeführt); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg) für den Endpunkt Hypoglykämien

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	0,441	0,491	0,407
Nicht-schwere Hypoglykämien (ER)	0,756	0,083	0,675
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

ER: excluding rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität und den Endpunkt Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b} Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepirid	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Mortalität			
Gesamt mortalität	n.c.	n.c.	n.c.
MACE plus^d			
MACE plus	n.c.	n.c.	n.c.
Kardiovaskulärer Tod	n.c.	n.c.	n.c.
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	n.c.	n.c.	n.c.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	n.c.	n.c.	n.c.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	n.c.	n.c.	n.c.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz			
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum)

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

d: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

CV: kardiovaskulär; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die weiteren Morbiditätsendpunkte für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS Ertugliflozin 15 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausgangswert HbA1c (< 8 und $\geq 8\%$)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Ausgangswert BMI (\leq Median vs. $>$ Median)	Vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie)	Zeit seit der Diagnose des T2DM (\leq Median vs. $>$ Median)
Körpergewicht (kg) (ER)	0,833	0,593	0,310	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Systolischer Blutdruck (mmHg) (ER)	0,483	0,935	0,263	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
HbA1c (%) (ER)	0,459	0,022^c	0,078	$< 0,001^c$	0,117	0,402	0,486	0,748	0,966

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26

b: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR > 120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.

c: p-Wert der Interaktion $< 0,05$

AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; n.p.: not performed (nicht durchgeführt); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg) für den Endpunkt Hypoglykämien

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	0,613	0,633	0,558
Nicht-schwere Hypoglykämien (ER)	0,666	0,462	0,752
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

ER: excluding rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

4.3.1.3.2.1.2 Unerwünschte Ereignisse

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse	0,074	0,437	0,844
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,690	0,403	0,703
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,687	0,351	0,504
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse	0,097	0,521	0,999
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,857	0,980	0,199

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

n.a.: not applicable (nicht anwendbar); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^d			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,746	0,237	0,531
Hypoglykaemie	0,945	0,067	0,830
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,328	0,255	0,519
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,902	0,061	0,503
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet</p> <p>d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>			

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^d			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,746	0,237	0,531
Hypoglykaemie	0,945	0,067	0,830
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,328	0,255	0,519
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,902	0,061	0,503
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet</p> <p>d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>			

Für die Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT werden nur Endpunkte mit signifikantem Behandlungseffekt der Hauptanalyse dargestellt. Daher wurde keine Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) und Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) durchgeführt.

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,416	0,006^e
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,902	0,970	0,050^{d,e}
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

d: Ungerundeter p-Wert < 0,050

e: p-Wert der Interaktion < 0,05

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,416	0,006^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,664	0,746	0,085
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse	0,222	0,553	0,629
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,988	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,848	0,442	0,622
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse	0,207	0,391	0,500
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,792	0,364	0,917

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^d			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.
Uebelkeit	0,363	0,775	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,062	0,814	0,745
Hypoglykaemie	0,050^{e,f}	0,030^f	0,860
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,167	0,919	0,500
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,355	0,922	0,307

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

e: Ungerundeter p-Wert < 0,050

f: p-Wert der Interaktion < 0,05

n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^d			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.
Uebelkeit	0,363	0,775	n.c.
Untersuchungen	0,460	0,833	0,594
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,062	0,814	0,745
Hypoglykaemie	0,050^{e,f}	0,030^f	0,860
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,144	0,882	0,441
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,413	0,744	0,241
a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) e: Ungerundeter p-Wert < 0,050 f: p-Wert der Interaktion < 0,05 n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization			

Für die Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT werden nur Endpunkte mit signifikantem Behandlungseffekt der Hauptanalyse dargestellt. Daher wurde keine Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) und Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) durchgeführt.

Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,586	0,062
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,527	0,559	0,335

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>			

Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>			

Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^{a,b}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c		
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Fraktur (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,586	0,062
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,360	0,396	0,243
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.

a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.

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

c: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization

4.3.1.3.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

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

Ertugliflozin 5 mg

Tabelle 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a HbA1C (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		p-Wert für Interaktionstest ^f	
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d		Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]
Altersgruppe (Jahre)									
< 65									
Ertugliflozin 5 mg	326	326	7,82 (0,618)	7,18 (0,753)	-0,60 (0,046)	0,29	< 0,001	0,34	0,030
Glimepirid	332	332	7,77 (0,619)	6,88 (0,940)	-0,89 (0,045)	[0,16; 0,41]		[0,19; 0,48]	
≥ 65									
Ertugliflozin 5 mg	119	119	7,79 (0,568)	7,35 (0,769)	-0,41 (0,069)	0,61	< 0,001	0,85	
Glimepirid	103	103	7,73 (0,536)	6,73 (0,610)	-1,02 (0,072)	[0,42; 0,79]		[0,59; 1,11]	
Ausgangswert HbA1c									
<8									
Ertugliflozin 5 mg	277	277	7,43 (0,336)	7,04 (0,599)	-0,38 (0,045)	0,32	< 0,001	0,43	< 0,001
Glimepirid	283	283	7,41 (0,339)	6,69 (0,864)	-0,70 (0,045)	[0,19; 0,44]		[0,26; 0,59]	
≥ 8,0									
Ertugliflozin 5 mg	167	167	8,44 (0,377)	7,56 (0,897)	-0,85 (0,067)	0,45	< 0,001	0,51	
Glimepirid	152	152	8,42 (0,387)	7,10 (0,828)	-1,31 (0,068)	[0,27; 0,64]		[0,30; 0,72]	
Zeit seit der Diagnose des T2DM									
≤ Median									
Ertugliflozin 5 mg	222	222	7,83 (0,643)	7,15 (0,814)	-0,63 (0,052)	0,31	< 0,001	0,38	0,042
Glimepirid	221	221	7,75 (0,600)	6,81 (0,797)	-0,94 (0,052)	[0,17; 0,45]		[0,21; 0,56]	
> Median									

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

Studie: VERTIS SU ^a HbA1C (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Ertugliflozin 5 mg vs. Glimpiride			p-Wert für Interaktionstest ^f
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	
Ertugliflozin 5 mg	223	223	7,78 (0,564)	7,29 (0,698)	-0,48 (0,056)	0,42	< 0,001	0,50	
Glimpirid	214	214	7,77 (0,602)	6,87 (0,944)	-0,89 (0,057)	[0,27; 0,57]		[0,32; 0,68]	

a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26
 b: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt.
 e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 f: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen.
 AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Tabelle 4-110) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,030 ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: 0,34 [0,19; 0,48]) ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: 0,85 [0,59; 1,11]) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausgangswert HbA1c (< 8,0 % und ≥ 8,0 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p < 0,001 ergibt sich in den Subgruppen Ausgangswert HbA1c (< 8,0 %) (SMD [95 %-KI]: 0,43 [0,26; 0,59]) und Ausgangswert HbA1c (≥ 8,0 %) ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: 0,51 [0,30; 0,72]) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

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

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Zeit seit der Diagnose des T2DM (\leq Median vs. $>$ Median) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in den Subgruppen Zeit seit der Diagnose des T2DM (\leq Median) (SMD [95 %- KI]: 0,38 [0,21; 0,56]) und Zeit seit Diabetes Diagnosis ($>$ Median) ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: 0,50 [0,32; 0,68]) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p- Wert ^d	
Kategorie: Harnwegsinfektionen (CMQ) IR							
Region							
WHO-Stratum A	153	4 (2,6)	148	8 (5,4)	0,48 [0,15; 1,57]	0,217	0,050 ^f
Rest der Welt	292	25 (8,6)	287	14 (4,9)	1,76 [0,93; 3,31]	0,077	
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrekturfaktor auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>f: Ungerundeter p-Wert < 0,050</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt AEOSI gesamt für Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (Tabelle 4-111) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,050$ ergibt sich in den Subgruppen WHO Stratum A (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,15; 1,68]; $p = 0,217$) und Rest der Welt (RR [95 %-KI]: 1,76 [0,93; 3,31]; $p = 0,077$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p- Wert ^d	
Kategorie: Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR							
Region							
WHO-Stratum A	62	2 (3,2)	67	3 (4,5)	0,72 [0,12; 4,17]	0,714	0,006
Rest der Welt	156	11 (7,1)	144	0 (0,0)	n.a.	0,001	
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle</p>							

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p- Wert ^d	
AEOSI							
Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.							
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population							
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet							
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet							
e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt							
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt AEOSI gesamt für Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR (Tabelle 4-112) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in den Subgruppen WHO Stratum A (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,12; 4,17]; $p = 0,714$) und Rest der Welt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = \text{n.a.}$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p- Wert ^d	
Nicht-schwere AEOSI							
Kategorie: Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR							
Region							
WHO-Stratum A	62	2 (3,2)	67	3 (4,5)	0,72 [0,12; 4,17]	0,714	0,006
Rest der Welt	156	11 (7,1)	144	0 (0,0)	n.a.	0,001	
a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.							
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population							
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet							
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet							
e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt							
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar);							

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 5 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	Behandlungseffekt p- Wert ^d	
Nicht-schwere AEOSI							
n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI für Genitalinfektionen (CMQ) (weiblich) IR (Tabelle 4-113) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in den Subgruppen WHO Stratum A (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,12; 4,17]; $p = 0,714$) und Rest der Welt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = n.a.$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Ertugliflozin 15 mg

Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^a HbA1c (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride			p-Wert für Interaktionstest ^f
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	
Altersgruppe (Jahre)									
< 65									
Ertugliflozin 15 mg	323	323	7,83 (0,610)	7,12 (0,738)	-0,68 (0,046)	0,20	0,001	0,24	0,022
Glimepirid	332	332	7,77 (0,619)	6,88 (0,940)	-0,89 (0,046)	[0,08; 0,33]		[0,09; 0,39]	
≥ 65									
Ertugliflozin 15 mg	112	112	7,74 (0,575)	7,22 (0,696)	-0,49 (0,067)	0,51	< 0,001	0,75	
Glimepirid	103	103	7,73 (0,536)	6,73 (0,610)	-1,00 (0,068)	[0,33; 0,68]		[0,49; 1,01]	
Ausgangswert HbA1c									
<8									
Ertugliflozin 15 mg	279	279	7,43 (0,316)	6,98 (0,620)	-0,44 (0,046)	0,26	< 0,001	0,34	< 0,001
Glimepirid	283	283	7,41 (0,339)	6,69 (0,864)	-0,70 (0,046)	[0,13; 0,38]		[0,17; 0,50]	
≥ 8,0									
Ertugliflozin 15 mg	156	156	8,47 (0,382)	7,47 (0,810)	-0,99 (0,066)	0,32	< 0,001	0,39	
Glimepirid	152	152	8,42 (0,387)	7,10 (0,828)	-1,31 (0,065)	[0,14; 0,50]		[0,17; 0,61]	
a: Datenschnitt der Woche 26 ist die Visite zu Woche 26 b: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen d: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz									

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

Studie: VERTIS SU ^a HbA1C (%) (ER)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 26 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 (SE) ^d	Ertugliflozin 15 mg vs. Glimperide			p-Wert für Interaktionstest ^f
						Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	
(kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. Werte zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz eGFR >120 ml/min/1,73 m ² wurden auf 120 ml/min/1,73 m ² gesetzt. e: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt f: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, vorherige blutzuckersenkende Therapie (Monotherapie vs. Zweifachtherapie) (kontinuierlich), Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen. AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents); cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ER: excluding rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Tabelle 4-114) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,022 ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,39]) ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: 0,75 [0,49; 1,01]) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausgangswert HbA1c (< 8,0 und ≥ 8,0 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p < 0,001 ergibt sich in den Subgruppen Ausgangswert HbA1c (< 8,0 %) (SMD [95 %-KI]: 0,34 [0,17; 0,50]) und Ausgangswert HbA1c (≥ 8,0 %) ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,61]) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Tabelle 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 15 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^f
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p- Wert ^e	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypoglykaemie							
Geschlecht							
Weiblich	244	8 (3,3)	211	48 (22,7)	0,14 [0,07; 0,30]	< 0,001	0,050 ^g
Männlich	191	10 (5,2)	224	32 (14,3)	0,37 [0,19; 0,73]	0,002	
Alter (Jahre)							
< 65	323	18 (5,6)	332	64 (19,3)	0,29 [0,18; 0,48]	< 0,001	0,030
≥ 65	112	0 (0,0)	103	16 (15,5)	0,03 [0,00; 0,46]	< 0,001	
<p>a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten.</p> <p>b: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrekturfaktor auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>f: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>g: Ungerundeter p-Wert < 0,050</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypoglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) (Tabelle 4-115) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,050 ergibt sich in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich) (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,07; 0,30]; p < 0,001) und Geschlecht (Männlich) (RR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,73]; p = 0,002) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypoglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in den Subgruppen Alter (< 65 Jahre) (RR [95 %-KI]: 0,29 [0,18; 0,48]; $p < 0,001$) und Alter (≥ 65 Jahre) (RR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,46]; $p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Tabelle 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Ertugliflozin 15 mg		Glimepirid		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepiride		Interaktion stest p- Wert ^f
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	Behandlungseffekt p- Wert ^e	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypoglykaemie							
Geschlecht							
Weiblich	244	8 (3,3)	211	48 (22,7)	0,14 [0,07; 0,30]	< 0,001	0,050 ^g
Männlich	191	10 (5,2)	224	32 (14,3)	0,37 [0,19; 0,73]	0,002	
Alter (Jahre)							
< 65	323	18 (5,6)	332	64 (19,3)	0,29 [0,18; 0,48]	< 0,001	0,030
≥ 65	112	0 (0,0)	103	16 (15,5)	0,03 [0,00; 0,46]	< 0,001	
a: Der Datenschnitt der Woche 26 umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der Woche 26 + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. Für Patienten die nicht bis Woche 26 teilnahmen, umfasst der Datenschnitt der Woche 26 alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und der letzten Dosis + 14 Tage Nachbeobachtungszeit auftraten. b: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet f: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt g: Ungerundeter p-Wert $< 0,050$ KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt Nicht-Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypoglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) (Tabelle 4-116) lässt sich eine potenzielle Effektmofifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,050$ ergibt sich in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich) (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,07; 0,30]; $p < 0,001$) und Geschlecht (Männlich) (RR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,73]; $p = 0,002$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Für den Endpunkt Nicht-Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypoglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in den Subgruppen Alter (< 65 Jahre) (RR [95 %-KI]: 0,29 [0,18; 0,48]; $p < 0,001$) und Alter (≥ 65 Jahre) (RR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,46]; $p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VERTIS SU	ja	ja	nein	ja [41]	ja [38-40]	ja [42; 43]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis**

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-118: 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>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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 <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
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-122: 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		
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.3 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 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
	Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Ertugliflozin in der Zweifachtherapie, wird auf Grundlage der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie VERTIS SU vorgenommen.

Ziel der Studie war die Beurteilung der Veränderung des HbA1c-Wertes von Ertugliflozin 5 mg und 15 mg gegenüber Glimpirid. Weitere Endpunkte wie die Mortalität, die

Morbiditätsendpunkte und die Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls untersucht. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin gegenüber der zVT Glimpirid (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie VERTIS SU der Evidenzstufe Ib [7]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Anhang 4-F). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie VERTIS SU einen aussagekräftigen Nachweis eines Zusatznutzens von Ertugliflozin gegenüber Glimpirid. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin in der Zweifachtherapie gegenüber Glimpirid ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Einzelnen bezieht sich der Zusatznutzen von Ertugliflozin in der Zweifachtherapie auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) und von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,317).

Fazit

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

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt MACE plus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 2,93 [0,31; 28,08]; p = 0,328) und von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,06; 15,94]; p = 1,000).

Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 1,96 [0,18; 21,48]; p = 0,577) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 5 mg). Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,317), Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.), Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,01; 8,16]; p = 0,317) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 15 mg).

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) und von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.).

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,02; 0,36]; p < 0,001), den nicht-schweren Hypoglykämien (ER) (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,13; 0,30]; p < 0,001) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,01]; p = 0,043) zugunsten von

Ertugliflozin (5 mg) vor. Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigen sich vergleichbare Effekte. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,32]; $p < 0,001$), den nicht-schweren Hypoglykämien (ER) (RR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; $p < 0,001$) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,06]; $p = 0,045$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) vor.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Fazit

Durch eine Behandlung mit Ertugliflozin in der Zweifachtherapie kann von einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Der statistisch signifikante Vorteil bei den Hypoglykämien < 56 mg/dL stellt für Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert einen deutlichen therapielevanten Nutzen dar. Ertugliflozin ermöglicht die patientenrelevante Senkung des Glukoseanteils im Blut bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS SU zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; $p = 0,018$) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; $p = 0,018$) zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg. Auch bei Ertugliflozin 15 mg zeigt sich eine gleichgerichtete Tendenz. In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 15 mg) in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten bei Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse). Es zeigt sich bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,10 [1,00; 4,41]; $p = 0,044$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). Somit treten in der höheren Dosierung von Ertugliflozin weniger Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, bei einem Anstieg der Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Endpunktkategorie AEOSI gesamt bei den Endpunkten Harnwegsinfektionen IR, Hypovolämie IR, Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR, Fraktur (adjudiziert) IR, Pankreatitis (adjudiziert) IR, Renale Ereignisse (adjudiziert) IR, Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR, Ketoazidose (adjudiziert) IR

(Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg). Bei Ertugliflozin (5 mg und 15 mg) zeigen sich vergleichbare Effekte. Bei dem Endpunkt AEOSI Genitalinfektionen (männlich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,008$) und zuungunsten von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,030$). Bei dem Endpunkt AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 4,19 [1,21; 14,51]; $p = 0,013$) und zuungunsten von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 6,63 [2,02; 21,77]; $p < 0,001$).

Die auftretende AEOSI Genitalinfektionen gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannte AEOSI.

In der Studie VERTIS SU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dem Endpunkt Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg und Ertugliflozin 15 mg)

Fazit

Das bei Patienten in der Studie VERTIS SU beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse.

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

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS SU zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimperid bei Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS SU weist bei dem Endpunkt Hypoglykämien $< 56\text{mg/dL}$ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimperid auf ohne neue Sicherheitssignale bei den Unerwünschte Ereignisse zu zeigen.

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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Hinweis auf einen geringen 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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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 2006²¹) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-234.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. 2021. Fachinformation STEGLATRO[®], Stand: Oktober 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin.
5. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 41-7.
6. The Cochrane Collaboration 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Online]. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies#section-3-6>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden. Version 6.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf [Zugriff am 17.08.2021].

9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2021. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de> [Zugriff am 17.08.2021].
10. Food and Drug Administration (FDA) 2008. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71297/download> [Zugriff am 01.07.2018].
11. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J. & Buse, J. B. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41, 2669-701.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Rapid Report Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid, IQWiG-Berichte – Nr. 530 [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-09_bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report_v1-0.pdf?rev=185001.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2), IQWiG-Berichte – Nr. 442 [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf.
15. Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. & Landgraf, R. 2021. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Der Diabetologe*, 17, 404-10.
16. Chen, L., Magliano, D. J. & Zimmet, P. Z. 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews. Endocrinology*, 8, 228-36.
17. Kahm, K., Laxy, M., Schneider, U., Rogowski, W. H., Lhachimi, S. K. & Holle, R. 2018. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes care*.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Zugriff am 01.07.2018].

19. Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., Henriksen, J. E., Gjesing, R. P. & Lammert, M. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current medical research and opinion*, 27, 2175-83.
20. Gelhorn, H. L., Stringer, S. M., Brooks, A., Thompson, C., Monz, B. U., Boye, K. S., Hach, T., Lund, S. S. & Palencia, R. 2013. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 802-9.
21. Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., Brewster-Jordan, J., Mannix, S., Shorr, J. M. & Barber, B. L. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 16, 1251-65.
22. Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., Lomon, I. D., Malvolti, E., Townsend, R., Ostgren, C. J. & Parhofer, K. G. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes & metabolism*, 39, 397-403.
23. De Boer, I. H., Bangalore, S., Benetos, A., Davis, A. M., Michos, E. D., Muntner, P., Rossing, P., Zoungas, S. & Bakris, G. 2017. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40, 1273-84.
24. Holstein, A., Duning, T., Kleophas, W., Schneider, C. & Rübmann, H.-J. 2012. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin*, 154, 62-9.
25. Giorda, C. B., Rossi, M. C., Ozzello, O., Gentile, S., Agliandolo, A., Chiambretti, A., Baccetti, F., Gentile, F. M., Romeo, F., Lucisano, G. & Nicolucci, A. 2017. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 27, 209-16.
26. Kreider, K. E., Pereira, K. & Padilla, B. I. 2017. Practical Approaches to Diagnosing, Treating and Preventing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 8, 1427-35.
27. Shaefer, C., Hinnen, D. & Sadler, C. 2016. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. *Current medical research and opinion*, 32, 1479-86.
28. Hanefeld, M., Duetting, E. & Bramlage, P. 2013. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology*, 12, 135.

29. Lee, A. K., Warren, B., Lee, C. J., McEvoy, J. W., Matsushita, K., Huang, E. S., Sharrett, A. R., Coresh, J. & Selvin, E. 2018. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 41, 104-11.
30. Shi, L., Shao, H., Zhao, Y. & Thomas, N. A. 2014. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health and quality of life outcomes*, 12, 167.
31. Meneghini, L. F., Lee, L. K., Gupta, S. & Preblich, R. 2018. Association of hypoglycaemia severity with clinical, patient-reported and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20, 1156-65.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 – Sitagliptin (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf).
33. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. 1995. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Statist. Soc. B*, 57, 289-300.
34. Mehrotra, D. V. & Adewale, A. J. 2012. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*, 31, 1918-30.
35. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
36. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Stand: 25. März.
37. Kerner, W. & Brückel, J. 2012. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7, S84-S7.
38. Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Ertugliflozin vs. Glimpiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). *Nct01999218*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218>.
39. Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With. 2013-003582-34. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34.
40. Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Ertugliflozin vs. Glimpiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). *Nct01999218*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999218>.

41. Merck Sharp & Dohme Corp. 2017. Clinical Study Report: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With the Addition of Glimpiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin.
42. Hollander, P., Hill, J., Johnson, J., Wei Jiang, Z., Golm, G., Huyck, S., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S., Luring, B. & Liu, J. 2019. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Current medical research and opinion*, 35, 1335-43.
43. Hollander, P., Liu, J., Hill, J., Johnson, J., Jiang, Z. W., Golm, G., Huyck, S., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S. & Luring, B. 2018. Ertugliflozin Compared with Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9, 193-207.
44. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Amaryl®.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse).

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 ²²] – 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

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Diabetes Mellitus"[Mesh]	456599
#2	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	147003
#3	diabet*[tiab] OR niddm[tiab] OR t2d[tiab]	695176
#4	#1 OR #2 OR #3	754123
#5	ertugliflozin [Supplementary Concept]	64
#6	Ertugliflozin[tiab] OR "PF 04971729"[tiab] OR PF04971729[tiab] OR "PF-04971729"[tiab] OR "PF 4971729"[tiab] OR PF4971729[tiab] OR "PF-4971729"[tiab] OR "MK 8835"[tiab] OR MK8835[tiab] OR "MK-8835"[tiab] OR "MK 8835A"[tiab] OR MK8835A[tiab] OR "MK-8835A"[tiab] OR "MK 8835B"[tiab] OR MK8835B[tiab] OR "MK-8835B"[tiab] OR Steglatro[tiab] OR Segluromet[tiab] OR Steglujan[tiab]	179
#7	#5 OR #6	181
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1299395
#9	#4 AND #7 AND #8	85

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	33372
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	18904
#3	diabet*:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw	101303
#4	#1 OR #2 OR #3	101564
#5	Ertugliflozin:ti,ab,kw OR "PF 04971729":ti,ab,kw OR PF04971729:ti,ab,kw OR "PF-04971729":ti,ab,kw OR "PF 4971729":ti,ab,kw OR PF4971729:ti,ab,kw OR "PF-4971729":ti,ab,kw OR "MK 8835":ti,ab,kw OR MK8835:ti,ab,kw OR "MK-8835":ti,ab,kw OR "MK 8835A":ti,ab,kw OR MK8835A:ti,ab,kw OR "MK-8835A":ti,ab,kw OR "MK 8835B":ti,ab,kw OR MK8835B:ti,ab,kw OR "MK-8835B":ti,ab,kw OR Steglatro:ti,ab,kw OR Segluromet:ti,ab,kw OR Steglujan:ti,ab,kw	149
#6	#4 AND #5	144

All results	144
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	144
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus'	1135469
#2	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	288047
#3	diabet*:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw	1066480
#4	#1 OR #2 OR #3	1288399
#5	'ertugliflozin'/exp OR 'ertugliflozin plus metformin'/exp OR 'ertugliflozin plus sitagliptin'/exp	652
#6	Ertugliflozin:ti,ab,kw OR "PF 04971729":ti,ab,kw OR PF04971729:ti,ab,kw OR "PF-04971729":ti,ab,kw OR "PF 4971729":ti,ab,kw OR PF4971729:ti,ab,kw OR "PF-4971729":ti,ab,kw OR "MK 8835":ti,ab,kw OR MK8835:ti,ab,kw OR "MK-8835":ti,ab,kw OR "MK 8835A":ti,ab,kw OR MK8835A:ti,ab,kw OR "MK-8835A":ti,ab,kw OR "MK 8835B":ti,ab,kw OR MK8835B:ti,ab,kw OR "MK-8835B":ti,ab,kw OR Steglatro:ti,ab,kw OR Segluromet:ti,ab,kw OR Steglujan:ti,ab,kw	300
#7	#5 OR #6	677
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1983733
#9	#4 AND #7 AND #8	332

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Intervention: Ertugliflozin OR PF 04971729 OR PF04971729 OR PF-04971729 OR PF 4971729 OR PF4971729 OR PF-4971729 OR MK 8835 OR MK8835 OR MK-8835 OR MK 8835A OR MK8835A OR MK-8835A OR MK 8835B OR MK8835B OR MK-8835B OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan Study type: Interventional Studies
Treffer	32

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Ertugliflozin OR "PF 04971729" OR PF04971729 OR "PF-04971729" OR "PF 4971729" OR PF4971729 OR "PF-4971729" OR "MK 8835" OR MK8835 OR "MK-8835" OR "MK 8835A" OR MK8835A OR "MK-8835A" OR "MK 8835B" OR MK8835B OR "MK-8835B" OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan
Treffer	12

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Intervention: Ertugliflozin OR "PF 04971729" OR PF04971729 OR "PF-04971729" OR "PF 4971729" OR PF4971729 OR "PF-4971729" OR "MK 8835" OR MK8835 OR "MK-8835" OR "MK 8835A" OR MK8835A OR "MK-8835A" OR "MK 8835B" OR MK8835B OR "MK-8835B" OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan
Treffer	91 Einträge für 38 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
1	Terra, S.G., et al., Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2017. 19(5): p. 721-728.	E3
2	Rosenstock, J., et al., Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018. 20(3): p. 520-529.	E1
3	Rosenstock, J., et al., Corrigendum to: effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) (<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , (2018), 20, 3, (520-529), 10.1111/dom.13103). <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2018.	E1
4	Miller, S., et al., Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The 5VERTIS SITA Randomized Study. <i>Diabetes Ther</i> , 2018. 9(1): p. 253-268.	E3
5	Dagogo-Jack, S., et al., Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018. 20(3): p. 530-540.	E3
6	Grunberger, G., et al., Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. <i>Diabetes Ther</i> , 2018. 9(1): p. 49-66. ()	E3
7	Ji, L., et al., Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019. 21(6): p. 1474-1482.	E3
8	Pratley, R.E., et al., Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS	E3

	FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab, 2018. 20(5): p. 1111-1120.	
9	Cannon, C.P., et al., Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2020. 383(15): p. 1425-1435.	E1
10	Cherney, D.Z.I., et al., Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia, 2021. 64(6): p. 1256-1267.	E1
11	Cosentino, F., et al., Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. Circulation, 2020. 142(23): p. 2205-2215.	E1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ct.gov

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
1	Asan Medical Center & Merck Sharp Dohme Corp. 2020. Ertugliflozin for Functional Mitral Regurgitation. <i>Nct04231331</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231331 .	E3
2	Cedars-Sinai Medical Center & Merck Sharp Dohme Corp. 2018. Ertugliflozin Versus Hydrochlorothiazide in Reducing Sympathetic Neural Overactivity in Patients With Hypertension and Recently-diagnosed Type 2 Diabetes. <i>Nct03640221</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03640221 .	E3
3	LMC Diabetes Endocrinology Ltd., Merck Sharp Dohme Corp. & Syreon Corporation 2019. Approaches To Therapy Escalation In T2D. <i>Nct03813316</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813316 .	E3
4	Medical University of Graz, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Elisabethinen Hospital, Wilhelminenspital Vienna & Medical University Innsbruck 2021. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic Burden in ICD/CRT patientS (ERASe-Trial) - a Phase III Study. <i>Nct04600921</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600921 .	E3
5	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2009. A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). <i>Nct01018823</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823 .	E6

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
6	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2009. A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditions In Healthy Volunteers (MK-8835-036). <i>Nct00989079</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079 .	E1
7	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. A Radiolabeled Mass Balance Study of ¹⁴ C -Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). <i>Nct01127308</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308 .	E1
8	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). <i>Nct01223339</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339 .	E1
9	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). <i>Nct01114568</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568 .	E1
10	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). <i>Nct01059825</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825 .	E6
11	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). <i>Nct01096667</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667 .	E6
12	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Effects of Once and Twice Daily Dosing Regimen of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). <i>Nct01054300</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300 .	E6
13	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). <i>Nct01986881</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881 .	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
14	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). <i>Nct01986855</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855 .	E3
15	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Ertugliflozin vs. Glimpiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). <i>Nct01999218</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218 .	eingeschlossen
16	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). <i>Nct01948986</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986 .	E5
17	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003, VERTIS MONO). <i>Nct01958671</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671 .	E3
18	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). <i>Nct02033889</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889 .	E1
19	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). <i>Nct02226003</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003 .	E3
20	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Participants (MK-8835-014). <i>Nct02115347</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347 .	
21	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). <i>Nct02099110</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110 .	E3
22	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). <i>Nct02036515</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515 .	E3
23	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). <i>Nct02411929</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929 .	E1
24	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-8835-012). <i>Nct02630706</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706 .	E3
25	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2019. Ertugliflozin Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Pediatric Study (MK-8835/PF-04971729) (MK-8835-059). <i>Nct04029480</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029480 .	E1
26	Soo Lim, MSD Korea Ltd. & Seoul National University Bundang Hospital 2019. Effect of Ertugliflozin on Cardiac Function in Diabetes. <i>Nct03717194</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717194 .	E7
27	Stanford University & Merck Sharp Dohme Corp. 2019. Ertugliflozin: Cardioprotective Effects on Epicardial Fat. <i>Nct04167761</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167761 .	E6
28	University Health Network Toronto, University Medical Center Groningen, Merck Sharp Dohme Corp., University of Toronto & Toronto General Hospital 2018. Ertugliflozin trial in Diabetes With Preserved or Reduced ejection Fraction Mechanistic	E6

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Evaluation in Heart Failure. <i>Nct03416270</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270 .	
29	University Hospitals Cleveland Medical Center 2019. Evaluating Metabolic Mechanisms of Ertugliflozin in Diabetes & Heart Failure. <i>Nct04071626</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071626 .	E6
30	VU University Medical Center 2020. Renal Oxygenation, Oxygen Consumption and Hemodynamic Kinetics in Type 2 Diabetes: an Ertugliflozin Study. <i>Nct04027530</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027530 .	E6
31	Yale University & Merck Sharp Dohme Corp. 2021. Ertugliflozin in Acute Heart Failure. <i>Nct04438213</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04438213 .	E1
32	Yonsei University 2020. Validation of ERTugliflozin for Inhibiting Cardiac Fibrosis Using Cardiac MRI and Laboratory Parameters in Korean Heart Failure Patients With Nonischemic Cardiomyopathy (VERTICAL). <i>Nct04490681</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04490681 .	E3

EUCTR

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
1	Amsterdam Univeristy Medical Center - Vu Univeristy Medical Center 2020. A phase 4, monocenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over mechanistic intervention trial to assess effect of 4-week Ertugliflozin (SGLT-2 inhibitor) therapy on re. 2019-000730-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000730-19 .	E6
2	Medical University of Graz Division of Cardiology 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic burden in ICD/CRT patientS (ERASe-Trial) – a phase III Study. 2020-002581-14.	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002581-14 .	
3	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with Ertugliflozin (Mk-8835/Pf-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Me. 2013-002518-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11 .	E1
4	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj. 2013-002519-90. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90 .	E3
5	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 78-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mel. 2013-003290-95. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95 .	E1
6	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Initial Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-049). 2014-001049-25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25 .	E3
7	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A. 2013-003698-82. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82 .	E3

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
8	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of. 2013-003697-26. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26 .	E3
9	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With. 2013-003582-34. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34 .	eingeschlossen
10	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel. 2013-003587-31. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31 .	E3
11	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2019. A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Pediatric Participants (ages 10 to. 2017-003455-35. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003455-35 .	E1
12	V. U. University Medical Center 2019. Ertugliflozin trial in Diabetes with preserved or reduced ejection Fraction Mechanistic evaluation in Heart Failure: ERADICATE-HF. 2017-001840-37. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001840-37 .	E6

ICTRP

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
1	Amsterdam Univeristy Medical Center - Vu Univeristy Medical Center 2020. The effect of SGLT-2 inhibitors (antihyperglycemic agent) on renal tissue oxygen saturation and oxygen and oxygen consumption in patients with type 2 diabetes mellitus. Eucotr2019-000730-19-Nl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000730-19 .	E6
2	Asan Medical Center 2020. Ertugliflozin for Functional Mitral Regurgitation. Nct04231331. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04231331 .	E1
3	Cedars-Sinai Medical Center 2018. Ertugliflozin Versus Hydrochlorothiazide in Reducing Sympathetic Neural Overactivity in Patients With Hypertension and Recently-diagnosed Type 2 Diabetes. Nct03640221. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03640221 .	E7
4	Medical University of Graz 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic Burden in ICD/CRT patientS (ERASe-Trial) - a Phase III Study. Nct04600921. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04600921 .	E7
5	Medical University of Graz Division of Cardiology 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic burden in ICD/CRT patientS. Eucotr2020-002581-14-At. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002581-14 .	E3
6	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009. A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). Nct01018823. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01018823 .	E1
7	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009. A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). Nct00989079. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989079 .	E1
8	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Participants (MK-8835-041). Nct01223339. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01223339 .	
9	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). Nct01127308. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01127308 .	E1
10	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). Nct01114568. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01114568 .	E1
11	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). Nct01096667. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01096667 .	E6
12	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). Nct01059825. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01059825 .	E6
13	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Effects of Once and Twice Daily Dosing Regimen of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). Nct01054300. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01054300 .	E6
14	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). Nct01999218. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999218 .	eingeschlossen
15	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). Nct01986855. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986855 .	E3
16	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). Nct01986881. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986881 .	
17	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). Nct01948986. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01948986 .	E5
18	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). Nct02226003. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02226003 .	E3
19	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). Nct02115347. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115347 .	E1
20	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). Nct02099110. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099110 .	E3
21	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). Nct02036515. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02036515 .	E3
22	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). Nct02033889. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02033889 .	E1
23	Merck Sharp & Dohme Corp. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With	E3

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-8835-012). Nct02630706. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630706 .	
24	Merck Sharp & Dohme Corp. 2015. A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). Nct02411929. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411929 .	E1
25	Merck Sharp & Dohme Corp. 2019. Ertugliflozin Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Pediatric Study (MK-8835/PF-04971729) (MK-8835-059). Nct04029480. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04029480 .	E1
26	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2013. STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. Euctr2013-002518-11-Se. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11 .	E1
27	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2013. Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise. Euctr2013-002519-90-Gb. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90 .	E3
28	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2019. Ertugliflozin Pediatric Study. Euctr2017-003455-35-Hu. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003455-35 .	E1
29	Pfizer Limited 2010. Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. Ctri/2010/091/001073. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1884 .	E6
30	Pfizer Limited 2010. Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. Ctri/2010/091/000390. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1588 .	E6

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
31	Soo Lim 2018. Effect of Ertugliflozin on Cardiac Function in Diabetes. Nct03717194. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03717194 .	E6
32	Stanford University 2019. Ertugliflozin: Cardioprotective Effects on Epicardial Fat. Nct04167761. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04167761 .	E6
33	University Health Network Toronto 2018. Ertugliflozin trial in Diabetes With Preserved or Reduced ejection Fraction Mechanistic Evaluation in Heart Failure. Nct03416270. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03416270 .	E6
34	University Hospitals Cleveland Medical Center 2019. Evaluating Metabolic Mechanisms of Ertugliflozin in Diabetes & Heart Failure. Nct04071626. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04071626 .	E6
35	VU University Medical Center 2018. The cardiovascular effects of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes. Euctr2017-001840-37-NL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001840-37	E6
36	VU University Medical Center 2019. Renal Oxygenation, Oxygen Consumption and Hemodynamic Kinetics in Type 2 Diabetes: an Ertugliflozin Study. Nct04027530. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04027530 .	E6
37	Yale University 2020. Ertugliflozin in Acute Heart Failure. Nct04438213. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04438213 .	E6
38	Yonsei University 2020. Validation of Ertugliflozin for Inhibiting Cardiac Fibrosis Using Cardiac MRI and Laboratory Parameters in Korean Heart Failure Patients With Nonischemic Cardiomyopathy (VERTICAL). Nct04490681. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04490681 .	E7

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 4-129 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 4-129 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VERTIS SU

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele:</p> <p>Die primären Studienziele beziehen sich auf Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die HbA1c Reduktion nach 52 Wochen. <p>Hypothese: Die Veränderung zum Ausgangswert des HbA1c bei Patienten, die mit einer zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd behandelt werden, ist nicht unterlegen im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich mit Glimperid behandelt werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin. <p>Sekundäre Studienziele:</p> <p>Die sekundären Studienziele beziehen sich auf Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin nach 52 Wochen und wurden in der Phase A des klinischen Studienberichts (CSR) berichtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd führt zu einer geringeren Inzidenz von Hypoglykämien im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid.</p> <p>2. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Veränderung des Körpergewichts.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd führt zu einer Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid.</p> <p>3. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die HbA1c Reduktion.</p> <p>Hypothese: Die Veränderung zum Ausgangswert des HbA1c bei Patienten, die mit einer zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg q.d behandelt werden, ist nicht unterlegen im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich mit Glimperid behandelt werden.</p> <p>4. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd führt zu einer geringeren Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid.</p> <p>5. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Veränderung des Körpergewichts.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd führt zu einer Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den systolischen Blutdruck.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 15 mg qd führt zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid.</p> <p>7. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg q. d. im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den systolischen Blutdruck.</p> <p>Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 5 mg qd führt zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid</p> <p>Die folgenden Zielsetzungen wurden für Ertugliflozin 15 mg qd und 5 mg qd festgelegt:</p> <p>8. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Veränderung zum Ausgangswert der Nüchtern-Plasmaglukose (Fasting Plasma Glucose, FPG).</p> <p>9. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den Anteil der Probanden mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol).</p> <p>10. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den Anteil der Patienten, die eine glykämische Notfalltherapie erhalten haben, sowie auf die Zeitspanne bis zur Rettung.</p> <p>11. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den diastolischen Blutdruck.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Langfristigkeit der glykämischen Wirksamkeit.</p> <p>13. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid bezogen auf den Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt der HbA1c Reduktion > 5 % mit keinen symptomatischen Hypoglykämien und keiner Gewichtszunahme erfüllen.</p> <p>14. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid bezogen auf den Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt des HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol) mit keiner symptomatischen Hypoglykämie erfüllen</p> <p>15. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid anhand des Lipidprofils (einschließlich HDL-C, Gesamtcholesterin, LDL-C und nicht HDL-C).</p> <p>16. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf die Homöostase-Modellbasierte Messung der Betazellfunktion (HOMA-%β).</p> <p>Die Zielsetzungen 17 – 20 beziehen sich auf Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Behandlung mit Metformin nach 104 Wochen und wurden in der Phase A+B des CSR berichtet:</p> <p>17. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimperid auf den HbA1c, FPG und den Anteil an Patienten mit HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimепирид auf die symptomatischen Hypoglykämien.</p> <p>19. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimепирид auf die Veränderung des Körpergewichts.</p> <p>20. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Glimепирид auf den systolischen und diastolischen Blutdruck.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimепирид bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle mit einer stabilen Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag).</p> <p>Die Studiendauer betrug insgesamt 122 Wochen: 1 Woche Screening Phase, bis zu 13 Wochen Metformin Titrierung/Dosierungsstabilisierung, 2 Wochen einfach verblindete Placebo Run-In Phase und 104 Wochen doppelblinde Behandlungsphase (Phase A 52 Wochen und Phase B 52 Wochen) und einem telefonischen Kontakt 14 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation.</p> <p>Probandenmanagement vor der Randomisierung:</p> <p>Probanden unter Metformin ≥ 1.500 mg/Tag seit ≥ 8 Wochen mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und ≤ 9 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) zum Zeitpunkt des Screenings konnten direkt in eine 2-wöchige, einfach verblindete Placebo Run-In Phase aufgenommen werden.</p> <p>Probanden, die diese Kriterien nicht erfüllten und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konnten, wurden einer Stabilisierungsphase der Metformin-Dosierung unterzogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metformin Monotherapie ≥ 1.500 mg/Tag für < 8 Wochen und HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und ≤ 9 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) oder 2. Metformin Monotherapie < 1.500 mg/Tag und HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 9,5$ % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 80 mmol/mol) oder 3. Metformin (alle Dosierungen) in Kombination mit einem antiglykämischen Medikament einschließlich Sulfonylharnstoffe, < 50 % der maximal zugelassenen Dosis im jeweiligen Land, DPP-4-Inhibitoren, Meglitinide oder Alpha-Glucose-Inhibitoren mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 8,5$ % (≥ 48 mmol/mol und ≤ 69 mmol/mol) <p>Probanden mit einer stabilen Metformin-Dosis (≥ 1.500 mg/Tag seit < 8 Wochen oder ≥ 10 Wochen, die eine Sulfonylharnstoff-Therapie abgebrochen haben) mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und ≤ 9 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) zur Visite 3/Woche -2 konnten in die doppelblinde Behandlungsphase eintreten nach Abschluss der 2-wöchigen, einfach verblindeten Placebo Run-In Phase.</p> <p>Probandenmanagement nach der Randomisierung:</p> <p>Die Patienten wurden entsprechend dem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Ertugliflozin 5 mg/Tag : Ertugliflozin 15 mg/Tag : Glimperid) randomisiert.</p> <p>Die Dosierung der Basistherapie bestehend aus Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) wurde während der 52-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsperiode konstant gehalten.</p> <p>Probanden, die während der doppelt verblindeten Behandlungsperiode zunehmend zwingend die glykämischen Notfalltherapie-Kriterien erfüllten, erhielten Open-Label Sitagliptin.</p> <p>Ein telefonischer Kontakt nach der Behandlung wurde 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgenommen, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und adjudizierte Ereignisse zu erheben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es während des Studienverlaufs eine Ergänzung zum Studienprotokoll. Die Auswirkungen auf die Studiendurchführung werden im Folgenden dargestellt.</p> <p>5.8 Subject withdrawal/Discontinuation Criteria: Der „Hinweis“ zum Studienabbruchskriterium „Nierenfunktionsparameter“ wurde aktualisiert.</p> <p>Rationale: Die Aktualisierung enthält Empfehlungen, wann eine Serum-Kreatinin-/eGFR-Messung durchgeführt werden soll (z. B. nach 7 Tagen), nachdem der Schwellenwert für den Therapieabbruch erfüllt war, und wann die Gabe des Medikamentes abgebrochen werden soll.</p> <p>7.3.4 Clinical Adjudication Committee</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden aufgenommen.</p> <p>Rationale: Kardiovaskuläre Ereignisse beinhalten venöse thromboembolische Ereignisse sowie Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz.</p> <p>8.2.1.1 Efficacy Endpoints</p> <p>Der Endpunkt „Anteil von Probanden mit HbA1c ≤ 6,5 %“ wurde geändert zu „Anteil von Probanden mit HbA1c < 6,5 %“. Hypoglykämie wurde als Sicherheitsendpunkt definiert.</p> <p>Rationale: Vereinheitlichung mit anderen Studien im Ertugliflozin-Studienprogramm.</p> <p>8.2.2.1 Efficacy Analysis Populations</p> <p>Beim Ausschlusskriterium der Per-Protokoll-Population bezogen auf die falsche Studienmedikation oder die Veränderung der Metformindosis wurde „≥ 12 konsekutive Wochen“ entfernt.</p> <p>Rationale: Vereinheitlichung mit anderen Studien im Ertugliflozin-Studienprogramm.</p> <p>8.2.3 Statistical Methods</p> <p>Es wurde festgelegt, dass die beurteilten kardiovaskulären Endpunkte in einem separaten Report berichtet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rationale: Die Ergebnisse werden nicht im CSR dargestellt, um die Integrität der programm-überschreitenden CV-Bewertung zu erhalten.</p> <p>8.2.3.1 Statistical Methods for Efficacy Analyses</p> <p>Jegliche eGFR Werte über 120 mL/min/1.73 m², werden als 120 mL/min/1.73 m² in der Analyse angenommen. Es wurde ein Abschnitt für Sensitivitätsanalysen hinzugefügt, um den Einfluss von fehlenden Daten zu adressieren.</p> <p>Rationale:</p> <p>Für hohe Wert sind eGFR-Berechnungen unverlässlich. Sensitivitätsanalysen wurden von den regulatorischen Behörden angefragt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Bei Visite 1/Screening:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestehende T2DM-Erkrankung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der American Diabetes Association und Alter ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung 2. Erfüllung eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Bestehende Monotherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag für ≥ 8 Wochen mit einem HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) zu Visite 1/Screening oder Bestehende Monotherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag für < 8 Wochen mit einem HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) zu Visite 1/Screening oder Bestehende Monotherapie mit Metformin < 1.500 mg/Tag mit einem HbA1c $\geq 7,5$ % und $\leq 9,5$ % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 80 mmol/mol) zu Visite 1/Screening oder Bestehende Therapie mit Metformin in Kombination mit einem einzigen erlaubten antiglykämischen Medikament (z. B. Sulfonylharnstoffe mit < 50 % der maximal zugelassenen Dosis im jeweiligen Land, DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucose-Inhibitoren mit einem HbA1c $\geq 6,5$ % und $\leq 8,5$ % (≥ 48 mmol/mol und ≤ 69 mmol/mol) zu Visite 1/Screening 3. Body-Mass-Index $\geq 18,0$ kg/m²

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Persönliche Unterschrift und Datierung des Formblattes zur Einverständniserklärung durch den Probanden, um zu zeigen, dass er/sie über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. Der Proband kann seine Zustimmung für die Teilnahme an zukünftigen biomedizinischen Forschungen erteilen. Der Proband kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftigen biomedizinischen Forschungen teilzunehmen.</p> <p>5. In der Lage und dazu bereit, geplante Visiten, Behandlungspläne, Labortests und andere Studienverfahren einzuhalten</p> <p>6. Erfüllung eines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Proband ist männlich. b. Proband ist weiblich und nicht gebärfähig, definiert als jemand der: <ul style="list-style-type: none"> • sich in der Postmenopause befindet (definiert als mindestens 12 Monate ohne Menstruation bei Frauen ≥ 45 Jahre) oder • eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie oder eine bilaterale Tubenligatur oder Okklusion mindestens 6 Wochen vor Visite 1 hatte. c. Proband ist weiblich, gebärfähig und: <ul style="list-style-type: none"> • stimmt zu, abstinente von heterosexueller Aktivität zu bleiben (wenn diese Form der Schwangerschaftsverhütung von den lokalen Aufsichtsbehörden und Ethikkommissionen als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anerkannt wurde), oder • ist damit einverstanden, eine vertretbare empfängnisverhütende Maßnahme zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Einnahme eines verblindeten Prüfpräparats und für einen Zeitraum von 14 Tagen nach der letzten Dosis des verblindeten Prüfpräparats anzuwenden (oder vom Partner anwenden zu lassen). Zur Vermeidung einer Schwangerschaft werden zwei Verhütungsmethoden angewendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Annehmbare Kombinationen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doppelte Barrieremethoden: Diaphragma mit Spermizid und Kondom; Gebärmutterhalskappe und Kondom oder Verhütungsschwamm und Kondom oder • hormonale Kontrazeption (alle registrierten und vermarkteten Kontrazeptiva, die einen Östrogen- und/oder einen Progesteron-Wirkstoff enthalten [einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Wirkstoffe, sowie kutane Pflaster]) mit einer der folgenden Anwendungen: Diaphragma mit Spermizid, Gebärmutterhalskappe, Verhütungsschwamm, Kondom, Vasektomie oder Intrauterinpessar oder • Verwendung eines Intrauterinpessars mit einer der folgenden Anwendungen: Kondom; Diaphragma mit Spermizid, empfängnisverhütender Schwamm, Vasektomie, oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben) oder • Vasektomie mit einer der folgenden Anwendungen: Diaphragma mit Spermizid, Gebärmutterhalskappe, empfängnisverhütender Schwamm, Kondom, Intrauterinpessar oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben). <p>Bei Visite 3/Woche -2</p> <p>7. Bestehende Monotherapie mit Metformin (≥ 1.500 mg/Tag) für ≥ 8 Wochen (oder ≥ 10 Wochen für Patienten, die davor zusätzlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Sulfonylharnstoffen therapiert wurden und einem HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$ (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol)</p> <p>Bei Visite 4/Tag 1</p> <p>8. Compliance von $\geq 80\%$ mit der einseitig verblindeten Placebo Run-In Medikation (bestimmt durch eine Zählung der Tabletten durch das Studienzentrum)</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><u>Bei Visite 1/Screening:</u></p> <p>Diabetesdiagnose und vorherige Therapiekriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte mit Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Proband wurde vom Prüfarzt anhand eines C-Peptid-Spiegels $< 0,7$ ng/ml (0,23 nmol/l) als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt klassifiziert Hinweis: Nur bei Probanden, die vom Prüfarzt als mögliche Typ-1-Diabetiker eingestuft wurden, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening gemessen werden. 2. Vorgeschichte einer anderen spezifischen Art von Diabetes (z. B. genetische Syndrome, sekundärer Pankreasdiabetes, Diabetes aufgrund von Endokrinopathien, Medikamenten- oder chemisch induziert und nach Organtransplantation) 3. Bekannte Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber einem SGLT2- Inhibitor 4. Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 12 Wochen nach Visite 1/Screening oder während der Prä-Randomisierungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Insulin jeglicher Art (mit Ausnahme von kurzfristiger Anwendung [d. h. ≤ 7 Tage] während eines Krankenhausaufenthalts und die nicht länger notwendig war) • Andere injizierbare Antidiabetika (z. B. Pramlintid, Exenatid, Liraglutid) • Pioglitazon oder Rosiglitazon • Andere SGLT2-Inhibitoren • Bromocriptin (CyclosetTM) • Colesevelam (WelcholTM) • Jedes andere Antidiabetikum mit Ausnahme der protokollgeprüften Wirkstoffe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Bekannte Hypersensitivität oder Intoleranz gegenüber Metformin oder Glimepirid</p> <p>6. Erfüllung eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Proband nimmt an einem Programm zur Gewichtsreduktion teil und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband nimmt ein Medikament zur Gewichtsreduktion ein (z. B. Orlistat, Phentermin/Topiramamat, Lorcaserin) und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband nimmt ein Medikament das mit Gewichtsveränderungen assoziiert ist (z. B. Antipsychotika), und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband hat sich > 12 Monate vor Visite 1/Screening einer bariatrischen Operation unterzogen und ist nicht gewichtsstabil. • Der Proband unterzog sich innerhalb von 12 Monaten nach Visite 1/Screening einer bariatrischen Operation. <p>Hinweis: Gewichtsstabilität ist definiert als < 5%ige Veränderung des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten.</p> <p>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen:</p> <p>7. Anamnese eines Myokardinfarkts, instabiler Angina, einer arteriellen Revaskularisation, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke oder einer Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association Klassen III – IV innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1/Screening</p> <p>8. Aktive, obstruktive Uropathie oder Dauerkatheter</p> <p>9. Anamnese einer malignen Erkrankung ≤ 5 Jahre vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom-Hautkrebs oder In-situ-Gebärmutterhalskrebs</p> <p>Anmerkung (1): Bei Probanden mit Anamnese einer malignen Erkrankung > 5 Jahre vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung sollte kein Hinweis auf eine residuale oder wiederkehrende Erkrankung vorliegen.</p> <p>Anmerkung (2): Probanden mit der Anamnese eines Melanoms, einer Leukämie, eines</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
		<p>Lymphoms oder Nierenzellkarzinoms werden ausgeschlossen.</p> <p>10. Aus der Anamnese hervorgehende Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus</p> <p>11. Proband hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutdyskrasien oder andere Störungen, welche zu einer Hämolyse oder instabilen roten Blutkörperchen führen, oder • klinisch bedeutsame hämatologische Störungen (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie). <p>12. Anamnese einer aktiven Lebererkrankung (außer nicht-alkoholischer Fettleber), einschließlich chronischer aktiver Hepatitis B oder C (nach Anamnese beurteilt), primärer biliärer Cholangitis oder aktiver symptomatischer Gallenblasenerkrankung</p> <p>13. Klinisch signifikanter Malabsorptionszustand</p> <p>14. Aktive Behandlung einer Hyperthyreose</p> <p>15. Aktive Schilddrüsenhormonersatztherapie und seit mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening kein Erhalt einer stabilen Dosis.</p> <p>Hinweis: Probanden, die dieses Kriterium erfüllen, können, nachdem sie eine stabile Dosis einer Schilddrüsenersatztherapie über mindestens 6 Wochen erhalten haben, erneut gescreent werden.</p> <p>Ausschlusskriterien basierend auf Laboranomalien:</p> <p>16. Ausschlusslaborwert wie unten aufgeführt:</p> <table border="1" data-bbox="836 1503 1382 1926"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Population</th> <th>Testlimit für Ausschluss</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eGFR</td> <td></td> <td>< 55 ml/min/ 1,73 m²</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Serum- kreatinin</td> <td>Männer</td> <td>≥ 1,3 mg/dl (115 µmol/l)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>≥ 1,2 mg/dl (106 µmol/l)</td> </tr> <tr> <td>ALT</td> <td></td> <td>> 2-fach des oberen Normwerts</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Population	Testlimit für Ausschluss	eGFR		< 55 ml/min/ 1,73 m ²	Serum- kreatinin	Männer	≥ 1,3 mg/dl (115 µmol/l)	Frauen	≥ 1,2 mg/dl (106 µmol/l)	ALT		> 2-fach des oberen Normwerts
Parameter	Population	Testlimit für Ausschluss														
eGFR		< 55 ml/min/ 1,73 m ²														
Serum- kreatinin	Männer	≥ 1,3 mg/dl (115 µmol/l)														
	Frauen	≥ 1,2 mg/dl (106 µmol/l)														
ALT		> 2-fach des oberen Normwerts														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation					
		AST	> 2-fach des oberen Normwerts				
		TSH	Außerhalb des normalen Referenzbereichs des Zentrallabors				
		Hämoglobin	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1007 524 1166 600">Männer</td> <td data-bbox="1166 524 1385 600">< 12 g/dl (120 g/l)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1007 600 1166 674">Frauen</td> <td data-bbox="1166 600 1385 674">< 11 g/dl (110 g/l)</td> </tr> </table>	Männer	< 12 g/dl (120 g/l)	Frauen	< 11 g/dl (110 g/l)
Männer	< 12 g/dl (120 g/l)						
Frauen	< 11 g/dl (110 g/l)						
		Triglyceride	> 600 mg/dl (6,78 mmol/l)				
		<p>Weitere Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Frühere Randomisierung in eine Studie mit Ertugliflozin 18. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) (Phase I – IV) bis zu 30 Tage vor Visite 1/Screening 19. Chirurgischer Eingriff innerhalb von 6 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder geplante größere Operation während der Laufzeit der Studie Hinweis: Ein Proband, der sich innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/Screening einer kleinen Operation (definiert als ein chirurgischer Eingriff unter Lokalanästhesie) unterzogen hat und vollständig genesen ist oder eine solche Operation geplant hat, darf an der Studie teilnehmen. 20. Positiver Schwangerschafts-Urintest 21. Die Probandin ist schwanger, stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Einnahme des verblindeten Prüfmedikaments. 22. Geplante Hormontherapie als Vorbereitung auf eine Eizellenspende während der Studie oder bis zu 14 Tage nach der letzten Einnahme des verblindeten Prüfmedikaments 23. Anderer schwerer akuter oder chronischer medizinischer oder psychiatrischer Zustand oder Laboranomalien, die das Risiko für eine Teilnahme an der Studie oder der Gabe eines verblindeten Prüfmedikaments erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten und somit, entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes, 					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Probanden als ungeeignet für den Studieneintritt gelten lassen</p> <p>24. Routinemäßiger Konsum von > 2 alkoholischen Getränken/Tag oder > 14 alkoholischen Getränken/Woche oder exzessiver Alkoholgenuss (Rauschtrinken) Hinweis (1): Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 5 oz. (150 ml) Wein oder 12 oz. (350 ml) Bier oder 1,5 oz. (50 ml) 80%iger Likör. Hinweis (2): Exzessiver Alkoholgenuss wird definiert als der Konsum von 5 oder mehr alkoholischen Getränken (Männer) oder 4 oder mehr alkoholischen Getränke (Frauen) in einem Zeitraum von ca. 2 Stunden.</p> <p>25. Spende von Blut oder Blutprodukten innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/Screening oder jegliche geplante Spende an Blut oder Blutprodukten während der gesamten Studiendauer</p> <p>26. Durchschnittswert bei der dreifachen Messung des im Sitzen gemessenen systolischen Blutdrucks > 160 mmHg und/oder des diastolischen Blutdrucks > 90 mmHg (nach einer sitzenden Ruhepause von mindestens 5 Minuten) und es wird als unwahrscheinlich erachtet, dass der Blutdruck bei Visite 4/Tag 1 mit Einleitung oder Anpassung der antihypertensiven Medikation unter diesen Grenzwerten liegt. Hinweis: Die Prüfarzte sind angehalten, die Blutdruckkontrolle gemäß den geltenden Richtlinien zu optimieren. Dem Probanden können Blutdruckmedikamente verordnet oder angepasst werden sowie für die Studie eingeschrieben werden, falls die wiederholte Blutdruckmessung nicht weiterhin mit den Ausschlusskriterien zu Visite 4/Tag 1 übereinstimmen. Bei Probanden, die eine Blutdruckmedikation verordnet oder angepasst bekamen, konnte keine kombinierte Visite 2/3 durchgeführt werden. Probanden, die eine Blutdruckmedikation verordnet bekamen, mussten für mindestens 4 Wochen vor Visite 4/Tag 1 in einer stabilen Behandlung sein.</p> <p>27. Der Proband ist selbst direkt in die Studie involviert oder hat unmittelbare Familienangehörige (Ehepartner oder Kinder),</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Mitarbeiter im Prüfzentrum oder des Sponsors und direkt in die Studie involviert sind.</p> <p><u>Bei Visite 3/Woche -2</u></p> <p>28. Klinisch signifikante Auffälligkeiten im EKG, die eine weitere diagnostische Analyse oder Intervention erfordern (z. B. neue, klinisch signifikante Arrhythmie oder Reizleitungsstörung)</p> <p>29. Bestehende Behandlung oder hohe Wahrscheinlichkeit eine solche an ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu erhalten oder wiederholte Einnahme von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale und topische Kortikosteroide und physiologische Ersatzdosen von Nebennierensteroiden sind erlaubt.</p> <p>30. FPG (d. h. Messung innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) konsistent > 260 mg/dl (14,4 mmol/l)</p> <p>31. Positiver Schwangerschafts-Urintest</p> <p>32. Nüchtern gemessene Triglyceride > 600 mg/dl (6,8 mmol/l) Hinweis: Dieses Kriterium gilt für Probanden, auf welche das Ausschlusskriterium bezüglich der Triglyceridwerte bei Visite 1/Screening zutrifft und die eine Bewertung der Triglyceridwerte bei Visite 3/Woche -2 benötigen, um die Eignung im Anschluss an die Einleitung oder Anpassung einer lipidsenkenden Medikation beurteilen zu können.</p> <p><u>Bei Visite 4/Tag 1</u></p> <p>33. Mittels Fingerpunktion erhobener Nüchternglukosewert von < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l) Hinweis: Wenn der Proband das Ausschlusskriterium erfüllt und der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht konsistent mit dem durch den Probanden kürzlich erhobenen selbstüberwachten Blutglukosewerten und dem FPG-Wert bei Visite 3/Woche -2 ist, sollte der Proband zu diesem Zeitpunkt nicht von der Studie ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine außerplanmäßige Visite geändert werden und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen einen neuen Termin für Visite 4/Tag 1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bekommen. Eine zusätzliche einfach verblindete Placebo Run-In Medikation sollte bei Bedarf abgegeben werden. Wenn der Proband bei der neu terminierten Visite 4/Tag 1 das Ausschlusskriterium für den durch Fingerpunktion erhobenen Blutglukosewert erfüllt, muss der Proband ausgeschlossen werden.</p> <p>34. Positiver Schwangerschafts-Urintest</p> <p>35. Lipidsenkende Medikation, Blutdruckmedikation oder Schilddrüsenhormonersatztherapie und kein stabiles Behandlungsregime innerhalb der 4 Wochen (lipidsenkende Medikation und Blutdruckmedikation) oder 6 Wochen (Schilddrüsenersatztherapie) vor Visite 4/Tag 1 Hinweis: In diesem Fall kann die aktuelle Visite in eine außerplanmäßige Visite abgeändert und der Proband sollte für eine Visite 4/Tag 1 neu eingeplant werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo Run-In Medikation sollte bei Bedarf verabreicht werden.</p> <p>36. Durchschnittswert bei der dreifachen Messung des sitzend gemessenen systolischen Blutdrucks > 160 mmHg und/oder diastolischen Blutdrucks > 90 mmHg (nach mindestens 5 Minuten Ruhepause im Sitzen)</p> <p>37. Neu aufgetretener medizinischer Zustand, Veränderung des Krankheitsstatus einer bestehenden Krankheit, Labor- oder EKG-Anomalie oder Erfordernis einer neuen Behandlung oder Medikation vor der Randomisierung, welche die zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, oder die den Probanden nach Meinung des Prüfarztes aufgrund der Studienteilnahme einem Risiko aussetzen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 16 Ländern in insgesamt 232 Studienzentren durchgeführt: Argentinien (9), Kanada (16), Tschechische Republik (11), Ungarn (14), Korea (18), Litauen (7), Mexiko (10), Philippinen (10), Polen (14), Rumänien (18), Russland (14), Slowakei (12), Südafrika (10), Taiwan (7), Ukraine (5) und USA (57).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo Run-In Phase: oral, qd für 2 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Entsprechendes Placebo anstelle von Ertugliflozin 5 mg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																											
		<ul style="list-style-type: none"> • Entsprechendes Placbeo anstelle von Ertugliflozin 10 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Glimепирid 1 mg <p>Interventionsarme</p> <p>Ertugliflozin 5 mg Gruppe: oral, qd für 104 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ertugliflozin 5 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Ertugliflozin 10 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Glimепирid 1 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Glimепирid 2 mg <p>Ertugliflozin 15 mg Gruppe: oral, qd für 104 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ertugliflozin 5 mg • Ertugliflozin 10 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Glimепирid 1 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Glimепирid 2 mg <p>Kontrollarm</p> <p>Glimепирid Gruppe: oral, qd für 104 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glimепирid 1 mg • Glimепирid 2 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Ertugliflozin 5 mg • Entsprechendes Placbeo anstelle von Ertugliflozin 10 mg 																											
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="836 1541 1385 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="836 1541 1027 1617">Visite</th> <th data-bbox="1027 1541 1241 1617">Studienwoche</th> <th data-bbox="1241 1541 1385 1617">Zeitfenster [Tage]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="836 1617 1027 1657">1</td> <td data-bbox="1027 1617 1241 1657">(Screening)</td> <td data-bbox="1241 1617 1385 1657"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1657 1027 1697">2</td> <td data-bbox="1027 1657 1241 1697">(Screening)</td> <td data-bbox="1241 1657 1385 1697"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1697 1027 1738">3</td> <td data-bbox="1027 1697 1241 1738">-2 (Run-In)</td> <td data-bbox="1241 1697 1385 1738">± 5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1738 1027 1823">4</td> <td data-bbox="1027 1738 1241 1823">0 (Tag 1; Randomisierung)</td> <td data-bbox="1241 1738 1385 1823">± 5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1823 1027 1863">5</td> <td data-bbox="1027 1823 1241 1863">6 (Phase A)</td> <td data-bbox="1241 1823 1385 1863">± 7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1863 1027 1904">6</td> <td data-bbox="1027 1863 1241 1904">12 (Phase A)</td> <td data-bbox="1241 1863 1385 1904">± 7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1904 1027 1944">7</td> <td data-bbox="1027 1904 1241 1944">18 (Phase A)</td> <td data-bbox="1241 1904 1385 1944">± 7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1944 1027 1993">8</td> <td data-bbox="1027 1944 1241 1993">26 (Phase A)</td> <td data-bbox="1241 1944 1385 1993">± 7</td> </tr> </tbody> </table>	Visite	Studienwoche	Zeitfenster [Tage]	1	(Screening)		2	(Screening)		3	-2 (Run-In)	± 5	4	0 (Tag 1; Randomisierung)	± 5	5	6 (Phase A)	± 7	6	12 (Phase A)	± 7	7	18 (Phase A)	± 7	8	26 (Phase A)	± 7
Visite	Studienwoche	Zeitfenster [Tage]																											
1	(Screening)																												
2	(Screening)																												
3	-2 (Run-In)	± 5																											
4	0 (Tag 1; Randomisierung)	± 5																											
5	6 (Phase A)	± 7																											
6	12 (Phase A)	± 7																											
7	18 (Phase A)	± 7																											
8	26 (Phase A)	± 7																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		9	39 (Phase A)	± 14
		10	52 (Phase A)	± 14
		11	65 (Phase B)	± 14
		12	78 (Phase B)	± 14
		13	91 (Phase B)	± 14
		14	104 (Phase B)	± 14
		Notfalltherapie	–	–
		Abbruch	Zum Zeitpunkt des Abbruchs	–
		Follow-Up	Kontakt 14 Tage nach Behandlung	–
		<p>Der primäre Endpunkt (Veränderung zum Ausgangswert des HbA1c) und sekundäre Endpunkt (Veränderung zum Ausgangswert der Nüchternplasmaglukose) wurden – mit Ausnahme von Visite 2 (Screening) und dem telefonischen Follow-Up – bei allen Visiten erhoben.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden wie folgt erhoben: Körpergewicht sowie systolischer/diastolischer Blutdruck bei allen Visiten und Follow-Up.</p> <p>Das Monitoring der unerwünschten Ereignisse erfolgte über den kompletten Studienzeitraum ab Visite 2.</p>		
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Einheiten für Magnesium in den PDLC („Pre-defined limit of change“)-Analysen waren als mg/dl in Appendix 12.6 des Protokolls spezifiziert. Jedoch wurde Magnesium in mEq/l erhoben und die PDLC Analysen entsprechend angepasst. Dieses Update wurde nach dem Phase A Database Lock und der Entblindung institutionalisiert. Die nachfolgend genannten zwei PDLC-Kriterien wurden für Bicarbonate (gem. FDA Feedback) hinzugefügt: Wert < 15 mmol/l und Wert < 10 mmol/l.		
7	Fallzahl			
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant, in die Studie etwa 1.230 Probanden im Verhältnis von 1:1:1 entsprechend der drei Behandlungsgruppen zu randomisieren.</p> <p>Ein Stichprobenumfang von 410 Probanden pro Arm entspricht in der Power-Berechnung für den primären Hypothesentest unter Verwendung des Constrained-longitudinal-data-analysis (cLDA)-</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Modells einer effektiven Stichprobengröße von 337 Probanden pro Arm in Woche 52. Diese Stichprobengröße entdeckt mit einer Power von 97 % einen wahren Unterschied von 0 % der mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zwischen der Gabe von Ertugliflozin und Glimепирид (2-seitiger-Test, $\alpha = 0,05$). Die halbe Breite des 95 %-KI wird voraussichtlich 0,15 % betragen. Die Power für den Erfolg des primären Hypothesentests für beide Ertugliflozin-Dosierungen beträgt ~ 94 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig durchgeführt. Die Auswertung nach Abschluss von Phase A (Woche 0 – 52) wurde aus regulatorischen Gründen und für Sicherheits-Updates durchgeführt und gilt nicht als Interimsanalyse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch ein IVRS/IWRS-System vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Behandlungsgruppen (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Glimепирид) entsprach 1:1:1. Es wurde keine Stratifizierung anhand des Geschlechts, des Alters oder anderer Charakteristika vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden zufällig einem der drei Behandlungsarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Glimепирид) (doppelverblindet) zugeordnet und erhielten durch das Sprachdialogsystem (IVRS) eine Patientennummer. Jedem Patienten wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
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 Item 8a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl die Ertugliflozin-, Glimepirid- als auch die entsprechenden Placebo-Präparate wurden identisch verpackt, damit eine angemessene Verblindung gewährleistet werden konnte. Sowohl der Proband als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter der beiden Beauftragten des Sponsors, Covance und Parexel, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Probanden involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.</p> <p>Eine Entblindung im Notfall hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuordnung eines Probanden war mittels des zentralen elektronischen Randomisierungssystems (IVRS/IWRS) möglich. Zudem stand nach Feierabend eine Notfallanrufzentrale zur Verfügung, für den Fall, dass eine notfallmäßige Entblindung vorgenommen werden musste und der Prüfarzt nicht erreichbar war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>In der Placebo Run-In Phase wurden pro Proband täglich jeweils drei Tabletten verabreicht.</p> <p>Nach der Randomisierung wurden pro Proband täglich jeweils vier Tabletten verabreicht.</p> <p>Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z. B. Ertugliflozin 5 mg), die anderen Tabletten waren ein Placebo entsprechend dem Aussehen der jeweils anderen Dosierung bzw. Therapie (z. B. Placebo entsprechend Ertugliflozin 10 mg oder Placebo entsprechend Glimepirid 1 mg).</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS)-Population: primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeits-Endpunkte • All Subjects as Treated (ASaT)-Population: Die ASaT-Population wurde zur Ermittlung der Sicherheitsdaten herangezogen und bestand aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. • Per-Protokoll (PP)-Population: Analysepopulation der Patienten, die mindestens eine Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation erhielten und eine Erfassung der Endpunkte zum Ausgangswert und im Zeitfenster von Woche 52 und Woche 104 vorweisen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modified FAS (mFAS)-Population: alle Patienten der FAS-Population, die keine Protokollverletzung aufweisen <p>Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>cLDA-Modell: Ein cLDA-Modell wurde für die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und Glimepirid nach Woche 52 herangezogen ebenso wie für die Berechnung aller kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte. Die Analysepopulationen der cLDA-Modelle sind die FAS-Population und die mFAS-Population.</p> <p>Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde als Sensitivitätsanalyse für die PP-Population als Sensitivitätsanalyse sowie für die FAS-Population für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p>Andere Verfahren wurden bei der Zeit bis zur Notfalltherapie (Kaplan-Meier/Log-rank) bzw. bei der Ermittlung des Anteils der Patienten mit erforderlicher Notfalltherapie herangezogen sowie für die kombinierten Endpunkte (Miettinen-Nurminen-Methode).</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Die Sicherheitsanalysen erfolgten nach einem abgestuften Ansatz. Die einzelnen Stufen unterschieden sich hinsichtlich der durchgeführten Analysen. Sicherheitsparameter oder Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori der Sicherheitsendpunkt-Kategorie „Tier 1“ zugeordnet wurden, wurden mittels inferentiellen Tests auf statistische Signifikanz mit p-Wert und 95 %-KI für Inter-Gruppen Vergleiche untersucht.</p> <p>Andere Sicherheitsparameter bildeten die Kategorien „Tier 2“ oder „Tier 3“. Tier 2-Parameter wurden mittels Punktschätzer mit 95 %-KI hinsichtlich Inter-Gruppen Vergleichen untersucht; für Tier 3-Analysen wurden nur die Punktschätzer pro Behandlungsgruppe ermittelt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert HbA1c: < 8,0 %; ≥ 8,0 % • Alterskategorie: ≤ oder > medianes Alter • Geschlecht (weiblich, männlich) • Ethnie (weiß, asiatisch, andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ethnizität (spanisch oder lateinamerikanisch, nicht spanisch oder lateinamerikanisch) • BMI (\leq oder $>$ median) • Vorherige antihyperglykämische Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) • Zeitraum seit der Diabetesdiagnose (\leq oder $>$ median)
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 Phase A:</p> <p>a) Randomisierte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 448) Ertugliflozin 15 mg (n = 441) Glimepirid (n = 437)</p> <p>b) Behandelte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 448) Ertugliflozin 15 mg (n = 440) Glimepirid (n = 437)</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt wurden: Ertugliflozin 5 mg (n = 447) Ertugliflozin 15 mg (n = 440) Glimepirid (n = 437)</p> <p>Anzahl der Studienteilnehmer Phase A und B:</p> <p>a) Randomisierte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 445) Ertugliflozin 15 mg (n = 436) Glimepirid (n = 435)</p> <p>b) Behandelte Patienten: Ertugliflozin 5 mg (n = 445) Ertugliflozin 15 mg (n = 435) Glimepirid (n = 435)</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums (Sicherheit) berücksichtigt wurden: Ertugliflozin 5 mg (n = 445) Ertugliflozin 15 mg (n = 435) Glimepirid (n = 435)</p>

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	Beginn der Studie war der 17. Dezember 2013. Die Studie (Phase A und B) endete am 18. April 2017. Letzter Studienbesuch für Phase A (Woche 0 – 52) war am 28. April 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CSR: Clinical Study Report; CV: Cardiovascular (kardiovaskulär); DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FPG: Fasting Glucose Plasma (Nüchternplasmaglukose); HbA1c: Hämoglobin A1c; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; HOMA: Homeostatic Model Assessment; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; PDLC: Pre-Defined Limit of Change; PP: Per-Protokoll; qd: quaque die (einmal täglich); SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 2; TSH: Schilddrüsen-stimulierendes Hormon; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

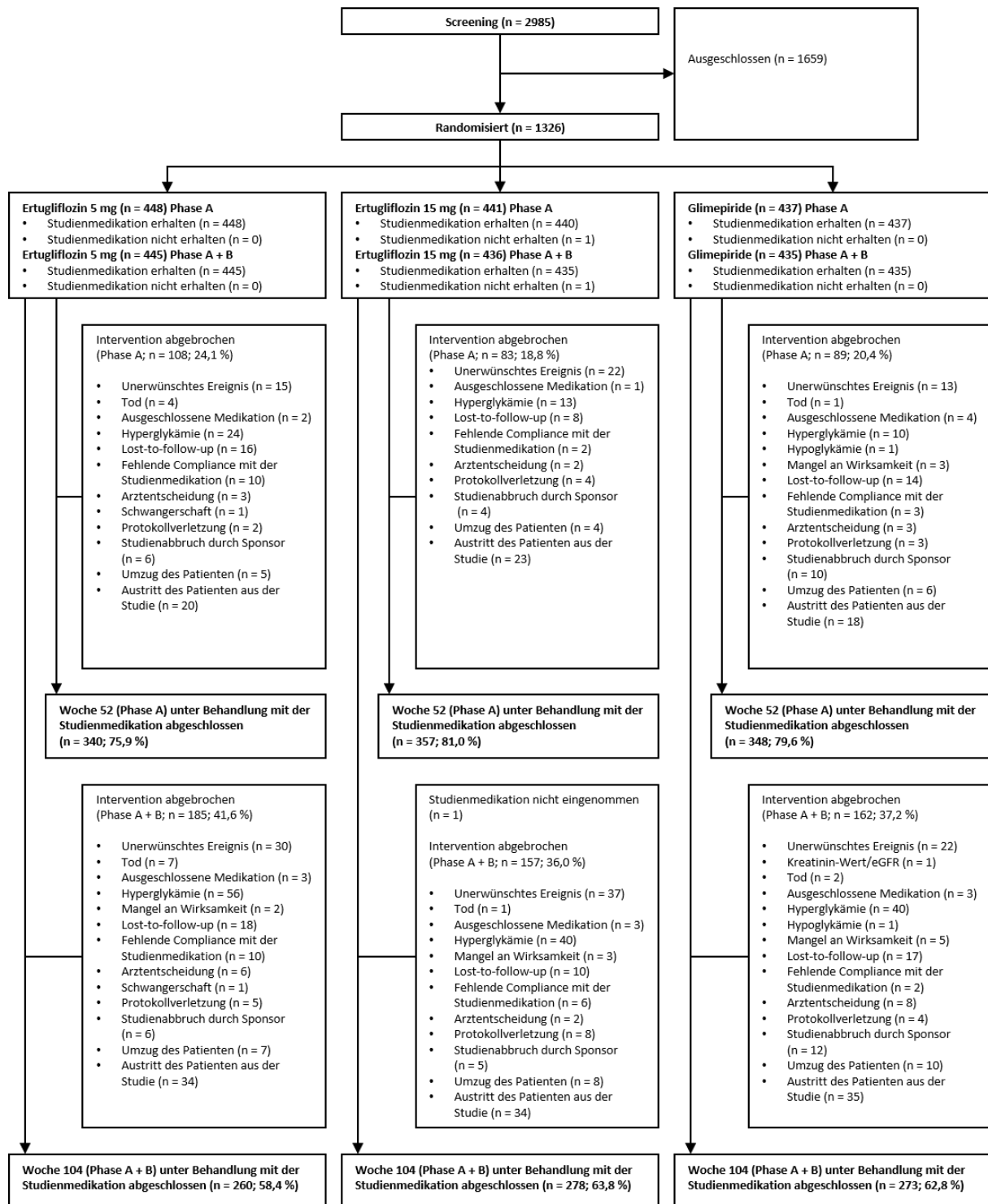


Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS SU

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS SU

Studie: VERTIS SU

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared with the Addition of Glimpiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu Protokoll 002-00 (CSR Identification P002MK8835) wird im Modul 5 dieses Dossiers übermittelt	VERTIS SU

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüferärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Behandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie VERTIS SU waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes kardiale und zerebrale Morbidität (MACE plus, Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Weitere Endpunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Hypoglykämien)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Hypoglykämien) fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI])

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.