

IQWiG-Berichte – Nr. 271

Empagliflozin

(Addendum zum Auftrag A14-26)

Addendum

Auftrag: A14-50
Version: 1.0
Stand: 16.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin
(Addendum zum Auftrag A14-26)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-50

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Stefanie Reken
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Indirekter Vergleich über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg.....	2
2.2 Indirekter Vergleich über den Brückenkompator Linagliptin.....	5
2.3 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6
Anhang A – Ergebnisse der Studien 1245.28, 1245.23/31 und 1275.1	7
Anhang B – Indirekte Vergleiche (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg) unter Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer der Einzelstudien.....	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse Mortalität und Morbidität – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen.....	8
Tabelle 2: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen.....	9
Tabelle 3: Ergebnisse stetige Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen.....	12
Tabelle 4: Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten der Studie 1245.23/31 (76 Wochen).....	13
Tabelle 5: Ergebnisse zu stetigen Endpunkten der Studie 1245.23/31 (76 Wochen)	14
Tabelle 6: Ergebnisse zu indirekten Vergleichen: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) unter Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer der Einzelstudien.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PG	Plasmaglukose
POR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SOC	system organ class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-26 (Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte im Dossier zu Empagliflozin für die Indikation „Kombinationstherapie mit Metformin“ 2 indirekte Vergleiche mit 2 unterschiedlichen Brückenkomparatoren vorgelegt, in denen jeweils Empagliflozin 10 mg täglich mit Glimepirid (jeweils plus Metformin) verglichen wurde [2]. Die Dossierbewertung zu Empagliflozin ergab, dass der indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg (plus Metformin) unvollständig war, da der pU die relevante Studie 1245.23 (plus Extensionsstudie 1245.31) nicht eingeschlossen hatte [1]. Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin (plus Metformin) hatte der pU die Studie 1218.20 zu Linagliptin eingeschlossen, in der unterschiedliche Therapiestrategien und daher nicht nur die Wirkstoffe Linagliptin und Glimepirid verglichen wurden.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Analysen und Informationen zu den indirekten Vergleichen zwischen Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (jeweils plus Metformin) vorgelegt [3]. Der G-BA hat das IQWiG daher mit der Bewertung der im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten indirekten Vergleiche beauftragt.

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

2 Bewertung

Die vom pU zur Indikation „Empagliflozin plus Metformin“ vorgelegten indirekten Vergleiche sollen jeweils die Fragestellung untersuchen, ob für Empagliflozin in der Dosierung 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin) ein Zusatznutzen vorliegt. In den nachfolgenden Abschnitten 2.1 (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg) und 2.2 (Brückenkompator Linagliptin) werden diese indirekten Vergleiche zunächst getrennt bewertet. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen findet sich dann in Abschnitt 2.3.

2.1 Indirekter Vergleich über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg

In seinem Dossier hatte der pU einen indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin) über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (plus Metformin) vorgelegt (vom pU als „indirekter Vergleich I“ bezeichnet). Dabei hatte er auf der einen Seite die Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid), auf der anderen Seite die Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Empagliflozin 10 mg) eingeschlossen [2].

Obwohl darüber hinaus die Studie 1245.23 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Empagliflozin 10 mg) die vom pU im Dossier beschriebenen Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich erfüllte (dies gilt sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der nachfolgenden Extensionsphase 1245.31), hat der pU diese Studie für den im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt. Der im Dossier des pU vorgelegte indirekte Vergleich I war daher unvollständig [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU einen neuen indirekten Vergleich III vorgelegt, in den er auch die Studie 1245.23 inklusive der zugehörigen Extensionsphase 1245.31 eingeschlossen hat (im Folgenden als 1245.23/31 bezeichnet) [3]. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine weiteren relevanten Studien zu diesen Vergleichen identifiziert, sodass der pU mit Vorlage des indirekten Vergleichs III alle relevanten Studien berücksichtigt hat.

Beurteilung der inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien

Eine ausführliche Beschreibung des Designs und der Patientencharakteristika der 3 Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/31 findet sich in der Dossierbewertung A14-26 [1].

Weder bei den Ein- und Ausschlusskriterien noch bei den Basisdaten der Patienten zeigen sich relevante Unterschiede, die die inhaltliche Ähnlichkeit der 3 Studien in Frage stellen würden. Allerdings sind 2 andere Punkte bei der Beurteilung der inhaltlichen Ähnlichkeit zu beachten:

- In der Studie 1245.28 wurde Empagliflozin 25 mg (fixe Dosis) mit einer zielwertgerichteten Glimepiridtherapie verglichen. In der Dossierbewertung A14-26 wurde dargelegt, dass in dieser Studie zwar unterschiedliche Therapieregime verwendet wurden, die gemeinsame Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien aber nahe legt, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter

Glimepirid nicht allein durch den Unterschied in der Blutzuckersenkung erklärt werden kann. Der substanzspezifische Effekt auf Hypoglykämien (bzw. dessen Größenordnung) ist jedoch insgesamt unklar [1].

- Die Laufzeit der 3 Studien war mit 1 Jahr (52 Wochen; Studie 1275.1), 1,5 Jahren (76 Wochen; Studie 1245.23/31) bzw. 2 Jahren (104 Wochen; Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pU hat beim indirekten Vergleich III für die Studien 1245.23/31 und 1245.28 daher jeweils Daten nach 1 Jahr herangezogen. Eine solche Analyse ist zunächst sinnvoll und löst das Problem unterschiedlicher Beobachtungszeiten, sie führt allerdings zu einem Informationsverlust, dessen Relevanz im Einzelfall zu beurteilen ist. Im vorliegenden Fall ist der Informationsverlust besonders bedeutsam, da die kürzeste Studie (1275.1) auch gleichzeitig die wenigsten Patienten eingeschlossen hat. Es wäre daher sinnvoll gewesen, Auswertungen nach 76 Wochen (Laufzeit der Studie 1245.23/31; entsprechende Zwischenanalyse für Studie 1245.28 notwendig) und / oder Auswertungen unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien mindestens zusätzlich zu präsentieren. Dies stellt im vorliegenden Fall die inhaltliche Ähnlichkeit der Studien auch nicht in Frage, da die Effekte zu patientenrelevanten Endpunkten z. B. in der Studie 1245.28 nach 52 Wochen zwar weniger präzise, aber im Wesentlichen konsistent mit denen nach 104 Wochen sind (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 im Anhang A sowie Auswertungen zur Studie 1245.28 nach 104 Wochen in der Dossierbewertung A14-26 [1]).

Bewertung des indirekten Vergleichs

Die Ergebnisse des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs III finden sich in Tabelle 1 bis Tabelle 3 in Anhang A.

Allein auf Basis der vom pU mit dem indirekten Vergleich III vorgelegten Ergebnisse zeigt sich in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Empagliflozin (wobei der pU für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem PG-Wert unter 54 mg/dl keinen indirekten Vergleich berechnet hat), jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen.

Der pU hat den indirekten Vergleich allerdings nicht für alle relevanten und in der Dossierbewertung A14-26 zur Studie 1245.28 aufgeführten Endpunkte vorgelegt. Es fehlen Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien (bestätigt durch einen Plasmaglukosewert [PG-Wert] zwischen 54 und 70 mg/dl), zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC). Da auch für die Studie 1245.23/31 allein keine Ergebnisse nach 52 Wochen zu diesen Endpunkten vorliegen, lassen sich die Analysen auch nicht selbst berechnen. Darüber hinaus fehlen Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien vollständig. Diese liegen auch in den Studienberichten nicht in einer adäquaten Operationalisierung vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A14-26 [1]).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zu den 3 Einzelstudien (zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten) ist davon auszugehen, dass die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen insbesondere durch Analysen zu den Endpunkten symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch einen PG-Wert zwischen 54 und 70 mg/dl), zu Nieren- und Harnwegserkrankungen sowie zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse beeinflusst werden kann. Bei den Endpunkten Gesamtmortalität sowie kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse sind nur wenige Ereignisse aufgetreten und es zeigt sich in den Einzelstudien jeweils kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus ist bei Betrachtung der Ergebnisse in den Einzelstudien und denen des indirekten Vergleichs III insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch einen PG-Wert unter 54 mg/dl) davon auszugehen, dass der Informationsverlust durch alleinige Betrachtung der 52-Wochen-Daten Einfluss auf die Gesamtaussage haben kann. Bei beiden Endpunkten zeigt sich in der größten Studie 1245.28 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (einmal zu Gunsten [Hypoglykämien], einmal zu Ungunsten [SUE] von Empagliflozin), während sich im indirekten Vergleich III kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt (bei unpräzisen Ergebnissen bzw. fehlender Berechnung durch den pU).

Zu den 5 genannten Endpunkten wurden daher indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der Gesamtstudiendauer der 3 Einzelstudien selbst berechnet (Analysen nach 76 Wochen konnten nicht berechnet werden, da diese Daten für die Studie 1245.28 nicht vorlagen). Die Ergebnisse sind in Anhang B dargestellt.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Empagliflozin, sowohl in der Operationalisierung $PG < 54 \text{ mg/dl}$ als auch in der Operationalisierung $54 \text{ mg/dl} \leq PG \leq 70 \text{ mg/dl}$. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien gelten die oben genannten Einschränkungen aufgrund der zielwertgerichteten Therapiestrategie im Glimepiridarm. Den positiven Ergebnissen bei Hypoglykämien stehen statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Empagliflozin gegenüber. Dies betrifft sowohl Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch Genitalinfektionen. Für die Endpunkte SUE sowie Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ist das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant bei unpräziser Effektschätzung.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse beschränken sich sowohl zu Gunsten als auch zu Ungunsten von Empagliflozin auf den Bereich der nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Zu schwerwiegenden Folgekomplikationen liegen nur wenige Daten vor, da die Einzelstudien auf die Erhebung dieser Endpunkte nicht ausgerichtet waren.

Insgesamt ergibt sich aus der Gegenüberstellung der geringeren Hypoglykämierate auf der einen und der höheren Rate an Nieren- und Harnwegserkrankungen sowie Genitalinfektionen auf der anderen Seite in der Gesamtschau weder ein Beleg für einen Zusatznutzen noch für einen geringeren Nutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin).

2.2 Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin

In seinem Dossier hat der pU einen indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin) über den Brückenkomparator Linagliptin (plus Metformin) vorgelegt (vom pU als „indirekter Vergleich II“ bezeichnet). Dabei hat er auf der einen Seite die Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin), auf der anderen Seite die Studie 1218.20 (Vergleich Linagliptin vs. Glimepirid) eingeschlossen. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine weiteren Studien zu diesen beiden Vergleichen identifiziert.

Beurteilung der inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien

Eine ausführliche Beschreibung des Designs und der Patientencharakteristika der Studie 1275.1 findet sich in der Dossierbewertung A14-26 [1], die Studie 1218.20 wird in der Dossierbewertung A12-11 (Linagliptin) ausführlich beschrieben [6].

Die beiden Studien unterscheiden sich wesentlich, sodass nicht von einer ausreichenden inhaltlichen Ähnlichkeit ausgegangen werden kann. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich II ist daher nicht interpretierbar.

Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ab 7 % eingeschlossen wurden, wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ab 6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn in der Studie 1218.20 mit 7,7 % unterhalb des Wertes in der Studie 1275.1 (8,0 %) [2,6].

Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Studie 1218.20 insbesondere zu Hypoglykämien und zerebrovaskulären Ereignissen nicht interpretierbar, weshalb trotz statistisch signifikanter Unterschiede bei diesen Endpunkten kein Zusatznutzen von Linagliptin ableitbar war [6,7]. Auch in dieser Studie wurden nicht nur Wirkstoffe, sondern verschiedene Therapiestrategien verglichen. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Studie 1245.28 mit Empagliflozin ergibt sich jedoch aus der gemeinsamen Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien bzw. zerebrovaskulären Ereignisse, dass die Ergebnisse zu diesen Endpunkten überhaupt nicht mehr als substanzspezifischer Unterschied interpretierbar sind.

2.3 Zusammenfassung

Aus dem indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg lässt sich in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin) ableiten.

Der indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin ist nicht interpretierbar.

In der Gesamtschau ergibt sich, dass der Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in der Indikation „Kombination mit Metformin“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. 13.11.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 B; Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 14.08.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-592/2014-08-14_Modul4B_Empagliflozin.pdf.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 254: Empagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
5. 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.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 13.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin [online]. 21.02.2015 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2198/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_TrG.pdf.

Anhang A – Ergebnisse der Studien 1245.28, 1245.23/31 und 1275.1

Im diesem Anhang werden die Ergebnisse der 3 Einzelstudien, die in den indirekten Vergleich über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg eingegangen sind, präsentiert. Vereinzelt ergaben sich bei der Datenextraktion Diskrepanzen zwischen den vom pU in Modul 4 B des Dossiers bzw. seiner Stellungnahme dargestellten Daten und den Angaben im Studienbericht der jeweiligen Studien. In diesen Fällen wurden die Angaben aus dem jeweiligen Studienbericht herangezogen.

Die Auswahl der dargestellten Endpunkte ist in der Dossierbewertung A14-26 begründet [1]. Diese Auswahl wird durch die Argumentation des pU in seiner Stellungnahme nicht in Frage gestellt. Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind (der Endpunkt wird daher in der vorliegenden Bewertung auch nicht als „Harnwegsinfektionen“ bezeichnet). Im Gegensatz dazu schließt der pU bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in den Stellungnahmen relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z.B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden). Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) ist anzumerken, dass das vom pU vorgebrachte Argument der Überlappung mit dem Endpunkt „Genitalinfektionen“ den beobachteten Unterschied nicht allein erklären kann. Der größere Teil der in der SOC erfassten Ereignisse ist durch den prädefinierten Endpunkt „Genitalinfektionen“ nicht erfasst worden. In den Stellungnahmen schließt der pU post hoc preferred terms (PT) aus, die im Endpunkt „Genitalinfektionen“ gar nicht erfasst sind (z.B. vulvovaginal pruritus, pruritus genital), um sein Argument der Überlappung zu stützen. Dies widerspricht aber gerade seiner Argumentation, da insbesondere auch bei diesen post hoc ausgeschlossenen PT in der Studie 1245.28 deutlich mehr Ereignisse unter Empagliflozin aufgetreten sind als unter Glimepirid.

Die nachfolgenden Tabellen Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen die Ergebnisse der Studien 1245.28, 1245.23/31 und 1275.1, jeweils nach einer Beobachtungsdauer von 52 Wochen. In diesen Tabellen sind auch die Ergebnisse der hierzu vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche dargestellt, wobei er nur für 2 der aufgeführten Endpunkte solche Analysen durchgeführt hat. Im Anschluss daran werden in Tabelle 4 und Tabelle 5 die Ergebnisse der Studie 1245.23/31 über die Gesamtlaufzeit dieser Studie (76 Wochen) dargestellt. Die Ergebnisse der Studie 1245.28 über die Gesamtlaufzeit dieser Studie (104 Wochen) finden sich in der Dossierbewertung A14-26 [1].

Tabelle 1: Ergebnisse Mortalität und Morbidität – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkomparator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Vergleich Studie					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	1 (0,7)	141	0 (0)	3,02 [0,12; 73,54] ^a ; 0,367 ^b
1245.23/31		k. A.		k. A.	k. A.
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	3 (0,4)	765	4 (0,5)	POR: 0,74 [0,17; 3,25]; 0,723 ^c
Adjustierter indirekter Vergleich ^d :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.
Morbidität					
MACE 3					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	1 (0,7)	141	0 (0)	3,02 [0,12; 73,54]; 0,367 ^b
1245.23/31		k. A.		k. A.	k. A.
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	8 (1,0)	765	7 (0,9)	POR: 1,12 [0,41; 3,10]; > 0,999 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^d :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.
a: eigene Berechnung, RR mit Korrekturfaktor 0,. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [4]) c: eigene Berechnung, Fishers exakter Test d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5] Empa: Empagliflozin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkomparator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Studie					
Nebenwirkungen					
UE					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	96 (68,6)	141	103 (73,0)	
1245.23/31	217	163 (75,1)	214	137 (64,0)	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	615 (78,8)	765	577 (75,4)	
SUE					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
1245.23/31	217	15 (6,9)	214	11 (5,1)	1,34 [0,63; 2,86]
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	47 (6,0)	765	64 (8,4)	0,72 [0,50; 1,04]; 0,077 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^c :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					1,35 [0,68; 2,67] ^d
Abbruch wegen UE					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	9 (6,4)	141	4 (2,8)	2,27 [0,71; 7,19]; 0,157 ^a
1245.23/31	217	k. A.	214	k. A.	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	20 (2,6)	765	27 (3,5)	0,73 [0,41; 1,28]; 0,301 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^c :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	135	1 (0,7)	135	0 (0)	3,00 [0,12; 72,99] ^e ; 0,497 ^a
1245.23/31	217	2 (0,9)	214	1 (0,5)	1,97 [0,18; 21,59]
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	48 (6,2)	765	1 (0,1)	47,08 [6,51; 340,20]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^c :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkomparator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Studie					
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG < 70 mg/dl)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	135	1 (0,7)	135	1 (0,7)	POR 1,00 [0,06; 16,07]; > 0,999 ^a
1245.23/31	217	k. A.	214	k. A.	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	93 (11,9)	765	6 (0,8)	15,20 [6,70; 34,50]; < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	9 (6,4)	141	14 (9,9)	0,65 [0,29; 1,45]; 0,294 ^a
1245.23/31	217	k. A.	214	k. A.	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	34 (4,4)	765	77 (10,1)	0,43 [0,29; 0,64]; < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
1245.23/31	217	k. A.	214	k. A.	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	27 (3,5)	765	64 (8,4)	0,41 [0,27; 0,64]; < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkompator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Genitalinfektionen					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1	140	11 (7,9)	141	12 (8,5)	0,92 [0,42; 2,02]; 0,891 ^a
1245.23/31	217	15 (6,9)	214	13 (6,1)	1,14 [0,55; 2,33]
Gesamt					
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28	780	13 (1,7)	765	71 (9,3)	0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					6,21 [2,78; 13,86]^f
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [4]) b: eigene Berechnung, Fishers exakter Test c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5] d: Angabe des pU beruht auf abweichenden Daten für die Studie 1245.28; die Abweichungen stellen die Gesamtaussage nicht in Frage (Angabe des pU: 50 vs. 69 Patienten mit Ereignis statt 47 vs. 64 Patienten mit Ereignis) e: eigene Berechnung, RR mit Korrekturfaktor 0,5 f: Angabe des pU beruht auf abweichenden Daten für die Studie 1245.28; die Abweichungen stellen die Gesamtaussage nicht in Frage (Angabe des pU: 12 statt 13 Patienten mit Ereignis unter Glimepirid) Empa: Empagliflozin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 3: Ergebnisse stetige Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) – Ergebnisse nach 52 Wochen

Endpunkt Vergleich Studie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met			Brückenkomparator Empa 25 mg + Met			Gruppenunterschied MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)							
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met							
1275.1	105	79,3 (17,1)	3,5 (17,8)	113	79,8 (17,1)	5,0 (18,4)	-1,5 [-6,3; 3,3]; 0,542 ^c
1245.23/31	217	k. A.	k. A.	213	k. A.	k. A.	
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met							
1245.28	604	79,9 (13,7)	1,4 (13,7)	642	79,9 (13,6)	3,3 (11,8)	-1,9 [-3,3; -0,5]; 0,009 ^c
Adjustierter indirekter Vergleich^c:							
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met							
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28							k. A.
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met							
1275.1	137	85,7 (1,6)	-2,9 (0,3) ^{a,b}	140	87,7 (1,5)	-2,8 (0,3) ^{a,b}	0,08 [-0,78; 0,94]; 0,852 ^a
1245.23/31	217	81,6 (1,3)	-2,3 (0,2) ^{a,b}	213	82,2 (1,3)	-2,8 (0,2) ^{a,b}	0,50 [-0,06; 1,06]; 0,0781 ^c
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met							
1245.28	780	83,0 (0,7)	1,6 (0,1) ^{a,b}	765	82,5 (0,7)	-3,2 (0,1) ^{a,b}	-4,81 [-5,12; -4,50] ^d ; < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich^c:							
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met							
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28							k. A.
a: adjustiert für Baselinewert, HbA1c, Nierenfunktion (eGFR) und geographische Region							
b: Standardfehler							
c: eigene Berechnung, t-Test							
d: 95 %-KI selbst berechnet							
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Empa: Empagliflozin; EQ 5D VAS: Euro-QoL-5D visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; MW: Mittelwert;							
MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;							
SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Tabelle 4: Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten der Studie 1245.23/31 (76 Wochen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin 10 mg + Metformin		Empagliflozin 25 mg + Metformin		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
1245.23/31					
Mortalität					
Gesamt mortalität	217	0 (0)	214	0 (0)	
Morbidität					
MACE 3	217	0 (0)	214	2 (0,9)	0,20 [0,01; 4,08] ^b ; 0,159
Kardiovaskulärer Tod	217	0 (0)	214	0 (0)	
Nicht tödlicher MI	217	0 (0)	214	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,03] ^b ; 0,324
Nicht tödlicher Schlaganfall	217	0 (0)	214	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,03] ^b ; 0,324
Nebenwirkungen					
UE	217	174 (80,2)	214	154 (72,0)	
SUE	217	19 (8,8)	214	17 (7,9)	1,10 [0,59; 2,06]; 0,824
Abbruch wegen UE	217	7 (3,2)	214	12 (5,6)	0,58 [0,23; 1,43]; 0,246
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	217	2 (0,9)	214	2 (0,9)	POR: 0,99 [0,14; 7,05]; > 0,999
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	217	4 (1,8)	214	6 (2,8)	0,66 [0,19; 2,30]; 0,520
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	217	17 (7,8)	214	15 (7,0)	1,12 [0,57; 2,18]; 0,795
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	217	13 (6,0)	214	11 (5,1)	1,17 [0,53; 2,54]; 0,769
Genitalinfektionen	217	18 (8,3)	214	20 (9,3)	0,89 [0,48; 1,63]; 0,769
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [4])					
b: eigene Berechnung, RR mit Korrekturfaktor 0,5					
KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 5: Ergebnisse zu stetigen Endpunkten der Studie 1245.23/31 (76 Wochen)

Studie Endpunkt	Empagliflozin 10 mg + Metformin			Empagliflozin 25 mg + Metformin			Gruppen- unterschied
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	
1245.23/31							
Gesundheitszustand							
EQ 5D VAS		Endpunkt in der Studie 1245.23/31 nicht erhoben					
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Veränderung Körpergewicht zu Woche 76	217	81,6 (1,3)	−2,4 (0,2)	213	82,2 (1,3)	−2,7 (0,2)	0,30 [−0,26; 0,86]; 0,290 ^b
a: Ergebnisse aus LOCF-Auswertung, adjustiert für Baselinewert, HbA1c, Nierenfunktion (eGFR) und geographische Region b: eigene Berechnung, t-Test eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro-QoL-5D visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Anhang B – Indirekte Vergleiche (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg) unter Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer der Einzelstudien

Tabelle 6: Ergebnisse zu indirekten Vergleichen: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) unter Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer der Einzelstudien

Endpunkt Vergleich Studie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkompator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SUE					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1 (52 W)	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
1245.23/31 (76 W)	217	19 (8,8)	214	17 (7,9)	1,10 [0,59; 2,06]; 0,824 ^a
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28 (104 W)	780	89 (11,4)	765	119 (15,6)	0,73 [0,57; 0,95]; 0,017 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					1,27 [0,70; 2,29]
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1 (52 W)	135	1 (0,7)	135	0 (0)	3,00 [0,12; 72,99] ^d ; 0,497 ^a
1245.23/31 (76 W)	217	2 (0,9)	214	2 (0,9)	POR: 0,99 [0,14; 7,05]; > 0,999 ^a
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28 (104 W)	780	62 (7,9)	765	5 (0,7)	12,16 [4,92; 30,08]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					0,11 [0,02; 0,73]
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG < 70 mg/dl)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1 (52 W)	135	1 (0,7)	135	1 (0,7)	POR: 1,00 [0,06; 16,07]; > 0,999 ^a
1245.23/31 (76 W)	217	4 (1,8)	214	6 (2,8)	0,66 [0,19; 2,30]; 0,520 ^a
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28 (104 W)	780	104 (13,3)	765	8 (1,0)	12,75 [6,25; 25,99]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					0,06 [0,01; 0,21]

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse zu indirekten Vergleichen: Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg (jeweils + Metformin) unter Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer der Einzelstudien (Fortsetzung)

Endpunkt Vergleich Studie	Empa 10 mg + Met bzw. Glimepirid + Met		Brückenkomparator Empa 25 mg + Met		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1 (52 W)	140	9 (6,4)	141	14 (9,9)	0,65 [0,29; 1,45]; 0,294 ^a
1245.23/31 (76 W)	217	17 (7,8)	214	15 (7,0)	1,12 [0,57; 2,18]; 0,795 ^a
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28 (104 W)	780	55 (7,1)	765	112 (14,6)	0,48 [0,35; 0,65]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^c :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					1,86 [1,01; 3,42]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)					
Empa 10 mg + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1275.1 (52 W)	140	6 (4,3)	141	10 (7,1)	0,60 [0,23; 1,62]; 0,327 ^a
1245.23/31 (76 W)	217	13 (6,0)	214	11 (5,1)	1,17 [0,53; 2,54]; 0,769 ^a
Glimepirid + Met vs. Empa 25 mg + Met					
1245.28 (104 W)	780	46 (5,9)	765	91 (11,9)	0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001 ^b
Adjustierter indirekter Vergleich ^c :					
Empa 10 mg + Met vs. Glimepirid + Met					
1275.1 und 1245.23/31 vs. 1245.28					1,77 [0,87; 3,59]
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [4])					
b: eigene Berechnung, Fishers exakter Test					
c: eigene Berechnung, adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
d: eigene Berechnung, RR mit Korrekturfaktor 0,5					
Empa: Empagliflozin; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b.: nicht berechnet; PG: Plasma Glukose; POR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: system organ class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen					