Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 B

Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen 23
Abbildungsverzeichnis 24
Abkürzungsverzeichnis 25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 29
4.2 Methodik 49
4.2.1 Fragestellung 51
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 53
4.2.3 Informationsbeschaffung 56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 58
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 63
4.2.5.3 Meta-Analysen 69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 95
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 98
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 114
4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT 115
4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT 121
4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT 125

4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT 129
4.3.1.3.1.5 Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE – RCT 139
4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT 143
4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT 148
4.3.1.3.1.8 Weitere UE von besonderem Interesse – RCT 160
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 163
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c 167
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion 181
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung 187
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse 192
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE 209
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE 213
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien 220
4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen 242
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 247
4.3.2 Weitere Unterlagen 253
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 253
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 253
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 253
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 263
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 267
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 270
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 271
4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche 296
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 299
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT 299
4.3.2.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT 300
4.3.2.1.3.1.2 Gewichtsveränderung– indirekte Vergleiche aus RCT 317
4.3.2.1.3.1.3 Blutdruckänderung – indirekte Vergleiche aus RCT 326
4.3.2.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT 339
4.3.2.1.3.1.5 Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE – indirekte Vergleiche aus RCT 363
4.3.2.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT 374
4.3.2.1.3.1.7 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT 383
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 406
4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c 409
4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) 428
4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw.

SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ... 434
4.3.2.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ... 439
4.3.2.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 461
4.3.2.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE ... 468
4.3.2.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien ... 474
4.3.2.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen ... 501
4.3.2.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu indirekten Vergleichen ... 505
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 549
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 549
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 549
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 550
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 550
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 551
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 551
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 552
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 553
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 553
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 559
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 559
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 561
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 578
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 579
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 579
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 582
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 582
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 582
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 585
4.7 Referenzliste ... 586
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 596
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 607
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 612
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 614
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 739
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 791

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I) 113
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II) 114
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c 115
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 bzw. 104 und 208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % bei Studienende (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) (FAS [NCF]-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderungen 121

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Responder-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutdruckänderungen 125

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtrate UE 129

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MACE-3 nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE 139

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-36: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 143

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien 148

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-42: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 bzw. Woche 16 und Woche 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-43: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-44: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 76 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Weitere UE von besonderem Interesse 160

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Weitere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76/104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 169

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 171

Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 76/104/208 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 76 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie 1245.23/1245.31 177

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 104/208 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 179

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 und 104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 184

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 (Studie 1245.23/1245.31; 1245.28: 208 Wochen) bzw. SBP/DBP <140/<90 (1245.28: 104 Wochen) (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31..... 189

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 208Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 191

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 192

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 194

Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 196

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 198

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 200

Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 202

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 203

Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 205

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 207

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 211

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 213

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 215

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 216

Tabelle 4-75: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 220

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 222

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 223

Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76/104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 226

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31..... 228

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 . 229

Tabelle 4-81: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 232

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31 234

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit PG ≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl während 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 235

Tabelle 4-84: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31..... 238

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 240

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus RCT..... 243

Tabelle 4-88: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten..... 248

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 254

Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 261

Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 268

Tabelle 4-92: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 271
Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 273
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) – RCT für indirekte Vergleiche 279
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) – RCT für indirekte Vergleiche 280
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) – RCT für indirekte Vergleiche 281
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT für indirekte Vergleiche 282
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285
Tabelle 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil I) 299
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil II) 299
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 300
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c 302
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche 303
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [LOCF]-Population) 305
Tabelle 4-109: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis Woche 52/76/104 aus RCT (FAS [LOCF]-Population) 308
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich HbA1c <7 % bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF]-Population) 311
Tabelle 4-111: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse HbA1c <7 % bis zur jeweiligen Woche aus RCT(FAS [NCF]-Population) 313
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche 315
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 317

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 318
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche 319
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF]-Population) 321
Tabelle 4-117: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT (FAS [NCF]-Population) 323
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) aus RCT 325
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 326
Tabelle 4-120: Operationalisierung von Blutdruckänderung 328
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT für indirekte Vergleiche 329
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF-H]-Population) 331
Tabelle 4-123: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT (FAS [NCF-H]-Population) 334
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderungen aus RCT für indirekte Vergleiche 337
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 339
Tabelle 4-126: Operationalisierung von Gesamtrate UE 341
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche 342
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesamtrate UE während bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 347
Tabelle 4-129: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 349
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 351
Tabelle 4-131: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 353

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 355
Tabelle 4-133: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 357
Tabelle 4-134: Ergebnisse für MACE-3 bis zur jeweilgen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 358
Tabelle 4-135: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für MACE-3-Ereignisse bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 360
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche 361
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 363
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE 364
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche 365
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 368
Tabelle 4-141: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76/104 Wochen aus RCT (TS-Population) 371
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT 373
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 374
Tabelle 4-144: Operationalisierung von SUE 375
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT für indirekte Vergleiche 376
Tabelle 4-146: Ergebnisse für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 378
Tabelle 4-147: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 380
Tabelle 4-148: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche 381
Tabelle 4-149: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden 383
Tabelle 4-150: Operationalisierung von Hypoglykämien 384
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche 385
Tabelle 4-152: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 387

Tabelle 4-153: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 389
Tabelle 4-154: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 390
Tabelle 4-155: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 392
Tabelle 4-156: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 393
Tabelle 4-157: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 395
Tabelle 4-158: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 396
Tabelle 4-159: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population) 398
Tabelle 4-160: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 399
Tabelle 4-161: Zusammenfassung der Ergebnisse der direkten und indirekten Vergleiche für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population) 401
Tabelle 4-162: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin aus Studie 1275.1 404
Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 409
Tabelle 4-164: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 410
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 411
Tabelle 4-166: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 413
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) 415
Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 417

Tabelle 4-169: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 418

Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 420

Tabelle 4-171: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 421

Tabelle 4-172: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 % nach 104 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 422

Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 424

Tabelle 4-174: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt HbA1c <7 % nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 425

Tabelle 4-175: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 426

Tabelle 4-176: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 428

Tabelle 4-177: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 429

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 430

Tabelle 4-179: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 432

Tabelle 4-180: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 433

Tabelle 4-181: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 434

Tabelle 4-182: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 435

Tabelle 4-183: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 436

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) 437

Tabelle 4-185: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 438

Tabelle 4-186: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 439

Tabelle 4-187: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 440

Tabelle 4-188: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 441

Tabelle 4-189: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 442

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 443

Tabelle 4-191: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 444

Tabelle 4-192: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 445

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 446

Tabelle 4-194: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 447

Tabelle 4-195: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 448

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 449

Tabelle 4-197: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 450

Tabelle 4-198: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 451

Tabelle 4-199: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 452

Tabelle 4-200: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 453

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 454

Tabelle 4-202: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für MACE-3 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 455

Tabelle 4-203: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für MACE-3 während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 456

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3 während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 457

Tabelle 4-205: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 458

Tabelle 4-206: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 459

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 460

Tabelle 4-208: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 461

Tabelle 4-209: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 462

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 463

Tabelle 4-211: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 464

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) 465

Tabelle 4-213: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 466

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 467

Tabelle 4-215: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 468

Tabelle 4-216: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 469

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 470

Tabelle 4-218: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 471

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) 472

Tabelle 4-220: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 473

Tabelle 4-221: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 474

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52/76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin) 475

Tabelle 4-223: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 476

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 477

Tabelle 4-225: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 478

Tabelle 4-226: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 479

Tabelle 4-227: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 480

Tabelle 4-228: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 481

Tabelle 4-229: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin) 482

Tabelle 4-230: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 483

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 484

Tabelle 4-232: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 485

Tabelle 4-233: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 486

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 487

Tabelle 4-235: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 489

Tabelle 4-236: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 490

Tabelle 4-237: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 491

Tabelle 4-238: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 492

Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) .. 493

Tabelle 4-240: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 495

Tabelle 4-241: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 496

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) 497

Tabelle 4-243: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 499

Tabelle 4-244: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 500

Tabelle 4-245: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen – Interaktionen bei Studien für indirekte Vergleiche 502

Tabelle 4-246: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 505

Tabelle 4-247: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/76/104 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 506

Tabelle 4-248: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 507

Tabelle 4-249: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 508

Tabelle 4-250: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 509

Tabelle 4-251: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 510

Tabelle 4-252: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 % nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 511

Tabelle 4-253: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 512

Tabelle 4-254: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI

>35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 514

Tabelle 4-255: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 516

Tabelle 4-256: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 517

Tabelle 4-257: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 519

Tabelle 4-258: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 520

Tabelle 4-259: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 521

Tabelle 4-260: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 522

Tabelle 4-261: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 523

Tabelle 4-262: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 524

Tabelle 4-263: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 526

Tabelle 4-264: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 527

Tabelle 4-265: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 528

Tabelle 4-266: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76/104 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 529

Tabelle 4-267: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 530

Tabelle 4-268: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 531

Tabelle 4-269: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 532

Tabelle 4-270: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 534

Tabelle 4-271: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 535

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 536

Tabelle 4-273: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 537

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 538

Tabelle 4-275: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 539

Tabelle 4-276: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Indirekter Vergleich I 540

Tabelle 4-277: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 541

Tabelle 4-278: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 543

Tabelle 4-279: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 544

Tabelle 4-280: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleiche – Interaktionen bei indirekten Vergleichen 547

Tabelle 4-281: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 550

Tabelle 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 550
Tabelle 4-283: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 551
Tabelle 4-284: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 552
Tabelle 4-285: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkten aus indirekten Vergleichen..... 554
Tabelle 4-286: Übersicht der hypoglykämischen Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche..... 557
Tabelle 4-287: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten..... 565
Tabelle 4-288: Zusammenfassung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin..... 577
Tabelle 4-289: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 578
Tabelle 4-290: Liste der eingeschlossenen Studien..... 585
Tabelle 4-291: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT für indirekte Vergleiche..... 586
Tabelle 4-292: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 597
Tabelle 4-293: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE..... 598
Tabelle 4-294: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials..... 599
Tabelle 4-295: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews..... 600
Tabelle 4-296: Suchstrategie für RCT mit dem zu für indirekte Vergleiche – Empagliflozin..... 601
Tabelle 4-297: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE – Empagliflozin..... 602
Tabelle 4-298: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials – Empagliflozin..... 603
Tabelle 4-299: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews – Empagliflozin..... 603
Tabelle 4-300: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE – zweckmäßige Vergleichstherapie..... 604
Tabelle 4-301: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE – zweckmäßige Vergleichstherapie..... 605
Tabelle 4-302: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials – zweckmäßige Vergleichstherapie..... 606
Tabelle 4-303: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews – zweckmäßige Vergleichstherapie..... 607

Tabelle 4-304: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov 608
Tabelle 4-305: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR .. 608
Tabelle 4-306: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund 609
Tabelle 4-307: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 609
Tabelle 4-308: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov – Empagliflozin 609
Tabelle 4-309: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR – Empagliflozin 610
Tabelle 4-310: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund – Empagliflozin 610
Tabelle 4-311: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP – Empagliflozin 610
Tabelle 4-312: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov – zweckmäßige Vergleichstherapie 611
Tabelle 4-313: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR – zweckmäßige Vergleichstherapie 611
Tabelle 4-314: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund – zweckmäßige Vergleichstherapie 611
Tabelle 4-315: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP – zweckmäßige Vergleichstherapie 612
Tabelle 4-316 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 und der Erweiterungsstudie 1245.31 739
Tabelle 4-317 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.28 757
Tabelle 4-318 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.1 768
Tabelle 4-319 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20 780
Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23/1245.31 792
Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.28 805
Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.1 825
Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20 838

Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien 31
Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten 38
Tabelle 4-C: Einstufung des Zusatznutzens bei Endpunkten mit unterschiedlichen Effekten bei Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin 47
Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner 54
Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie 55
Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien 56
Tabelle 4-G: Definition der hypoglykämischen Ereignisse 67
Tabelle 4-H: Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene für die indirekten Vergleiche 73
Tabelle 4-I: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie 75
Tabelle 4-J: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für die Studie 1245.28 76
Tabelle 4-K: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie 165
Tabelle 4-L: Anzahl von Hinweisen und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts 165
Tabelle 4-M: Anzahl von Hinweisen und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts 245
Tabelle 4-N: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie für die indirekten Vergleiche 407
Tabelle 4-O: Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts für die indirekten Vergleiche 407
Tabelle 4-P: Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts für die indirekten Vergleiche 501

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode 81
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Abbildung 4-3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes 4-Wochen Intervall. 153
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT 265
Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23 755
Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.31 756
Abbildung 4-8: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.28 767
Abbildung 4-9: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.1 779
Abbildung 4-10: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1218.20 790

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the Curve
BÄK	Bundesärztekammer
bid	Bis in die (zweimal tägliche Einnahme)
BMI	Body-Mass-Index
CEC	Clinical Event Committee (Komitee für klinische Ereignisse)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTMF	Clinical Trial Master File
DBP	Diastolic blood pressure (diastolischer Blutdruck)
DHL	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
DiaRegis	Diabetes Registry (Diabetesregister)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Dokumentationsbogen)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMPA	Empagliflozin
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire
ESC	Europen Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
ESH	European Society of Hypertension (Europäische Gesellschaft für Bluthochdruck)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food & Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittel-behörde)
FDC	Fixed Dose Combination (Fixkombination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HBGM	Heim-Plasmaglukosemessung
HCRU	Health Care Resource Utilisation
HDL	High-Density-Lipoprotein
HOMA	Homöostase-Index (Homeostasis Model Assessment)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Insulinresistenz (Insulin Resistance)
IS	Insulinsensitivität (Insulin Sensitivity)
ITT	Intention-to-Treat
iVm	In Verbindung mit
IVRS/IWRS	Interactive Voice Response System /Interactive Web Response System
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LADA	Latent Autoimmunity Diabetes in the Adult
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSMEANS	Least Square Means
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTT	Meal Tolerance Test
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. k.	Nicht kalkulierbar
NCF	Non-Completers Considered Failure
NCF-H	Non-Completers Considered Failure-Hypertension
NPG	Nüchternplasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PG	Plasmaglukose
PPS	Per Protocol Set
qd	Quaque die (Einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko/relative Risiken
SBP	Systolic blood pressure (systolischer Blutdruck)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
STE	Surrogate Threshold Effects
STEMI	Herzinfarkt mit ST-Erhöhung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	**Bedeutung**
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TIA	Transiente ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TS	Treated Set
UE	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
US/USA	United States/United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
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

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

In Modul 4B werden der Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen Antidiabetikum (außer Insulin) gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)+Metformin (≥1.500 mg oder die maximal verträgliche Dosis) nachgewiesen.

Die möglichen Kombinationspartner von Empagliflozin sind in Abschnitt 4.2.2 / Tabelle 4-D dargestellt.

Datenquellen

Zur Darstellung des Nutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen Antidiabetikum (außer Insulin) liegt die 24-wöchige Placebo-kontrollierte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 1245.23 vor. Die in diese Studie eingeschlossenen Teilnehmer

konnten in der Verlängerungsstudie 1245.31 weitere 52 Wochen im ursprünglich randomisierten Arm weiterbehandelt werden. Damit stehen in der Kombination der Studie 1245.23/1245.31 Daten zu einem Behandlungszeitraum von 76 Wochen zur Verfügung. Die Studie untersuchte die beiden Dosierungen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin wird zunächst nebeneinander für beide Dosierungen dargestellt und anschließend zusammen betrachtet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin erfolgt mit der Head-to-Head-Studie 1245.28 in einem direkten Vergleich mit der ZVT Glimepirid+Metformin.

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin wurden für das Dossier vier indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin berechnet:

- Indirekter Vergleich I: Studien 1245.23/1245.31+1275.1 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. 1218.20 (über 52 Wochen).
- Indirekter Vergleich III: Studie 1275.1 vs. 1245.28 (über 52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich IV: Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/104 Wochen).

Da der Indirekte Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 (über 76 bzw. 52 Wochen) die in den Indirekten Vergleichen III und IV verwendeten Einzelstudien abdeckt, werden standardmäßig nur die Indirekten Vergleiche I und II in Modul 4 präsentiert, während die Indirekten Vergleiche III und IV in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Nur wenn die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität aufweist, werden zusätzlich noch die Indirekten Vergleiche III und IV für den jeweiligen Endpunkt in Modul 4 präsentiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit Empagliflozin ist in Tabelle 4-A gegeben.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM, bei denen ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
E2[1]	Intervention	Zweifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) in zulassungskonformer Dosierung
E3	Vergleichs-intervention	a: Zweifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff b: Brückenkomparatoren: Metformin+Linagliptin 5 mg oder Metformin+Empagliflozin 25 mg oder Metformin+Placebo
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, wie in 4.2.5 definiert, wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten, Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung umfassen.
A2	Intervention	Zweifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Monotherapie mit Empagliflozin, andere Kombinationstherapien
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, in vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus 1: Kriterium gilt nur für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.		

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien 1245.23/1245.31, 1245.28, 1275.1 und 1218.20 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für jeden Endpunkt ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Informationssynthese und -analyse wurden die Studien hinsichtlich Design und Methodik mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt.

Die Fachinformation von Empagliflozin sieht initial eine Behandlung mit der Dosierung von 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln vor. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR $\geq$60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (EMA 2015).

Für die Nutzendarstellung in der Zweifachkombination mit Empagliflozin+Metformin steht die Studie 1245.23/1245.31 zur Verfügung. Eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht notwendig.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin steht eine direkt vergleichende Studie (1245.28) zur Verfügung. Eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht notwendig.

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin wurden für das Dossier vier indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin berechnet.

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche (I und II) und des direkten Vergleichs werden unter Berücksichtigung der Abhängigkeiten (beide enthalten Studie 1245.28) miteinander vergli-

chen. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die Konfidenzintervalle (KI) auf eine statistische Signifikanz hinweisen.

Indirekter Vergleich I

Für den Indirekten Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde zunächst der gepoolte Schätzer für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin aus den beiden Studien 1245.23/1245.31 (76 Wochen) und 1275.1 (52 Wochen) abgeleitet und anschließend mit dem Schätzer Glimepirid+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin der Studie 1245.28 (104 Wochen) verglichen.

Indirekter Vergleich II

Der Indirekte Vergleich II von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1218.20 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht u. a. Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1218.20 vergleicht Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.

Indirekter Vergleich III

Der Indirekte Vergleich III von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht u.a. Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.

Indirekter Vergleich IV

Der Indirekte Vergleich IV von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studie 1245.23/1245.31 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 76 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.

Die Aussagekraft der Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg beruht auf patientenrelevanten Endpunkten, die in RCTs über Zeiträume von 24 bis 208 Wochen erhoben wurden. Die für den Nachweis herangezogenen klinischen Studien wurden im Einklang mit den deutschen Leitlinien zur Behandlung des T2DM durchgeführt. Daraus folgt, dass die Behandlung mit Empagliflozin im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts stattfand. Die Evidenz der Nachweise des Zusatznutzens von Empagliflozin beruht auf einem direkten Head-to-Head-Vergleich gegenüber der ZVT und adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher auf der Basis von patientenindividuellen Daten. Der Nachweis des Zusatznutzens wird in folgender Weise erbracht:

- Ergebnisse des direkten Vergleichs für Empagliflozin 25 mg+Metformin basierend auf patientenrelevanten Endpunkten. Aufgrund ihrer Patientenrelevanz für Typ-2-Diabetiker sind u. a. die HbA1c-Veränderung relativ zu Baseline, das Auftreten von Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Blutdruck- und Gewichtsänderung als wichtige Endpunkte aufgeführt

- Ergebnisse der indirekten Vergleiche: Vergleich I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) und Vergleich II (Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin) für Empagliflozin 10 mg+Metformin basierend auf den zuvor genannten patientenrelevanten Endpunkten

- Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche, basierend auf gleichgerichteten Effekten unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle.

Hieraus ergibt sich die Einstufung des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin in der Zweifachtherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird aus folgenden Gründen für die 10 mg und 25 mg Dosierung von Empagliflozin zusammenfassend dargestellt und beurteilt:

- Aufgrund der mit der Zulassung vorgegebenen Posologie soll die Therapie mit 10 mg begonnen werden und kann, im Fall einer benötigten engeren Blutzuckerkontrolle, auf eine 25 mg gesteigert werden. Die Dosis von 10 mg Empagliflozin stellt die theoretisch weniger wirksame Dosis dar, die Dosis von 25 mg Empagliflozin belegt die Sicherheit und Verträglichkeit der maximalen Dosis.

- Der Zusatznutzen für die 25 mg Dosierung von Empagliflozin wird durch die Ergebnisse der Studie 1245.28 in einem direkten Vergleich mit dem Komparator Glimepirid+Metformin dargestellt. Für die 10 mg Dosierung werden adjustierte indirekte Vergleiche über die Komparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (1218.20) herangezogen, die geeignet sind, den Zusatznutzen gegenüber Glimepirid+Metformin darzustellen.

- Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind im Einklang mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs. Die Daten sind konsistent und vergleichbar und erlauben deshalb eine gemeinsame Betrachtung zur Beurteilung des Zusatznutzens. Des Weiteren wird durch die gemeinsame Betrachtung dieser Daten eine größere Patientenzahl beurteilt und die Evidenzbasis verbreitert.

- Die beiden Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg zeigten bei Kombination mit Metformin keine relevanten Unterschiede bei Wirksamkeit oder Sicherheit und Verträglichkeit in den Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31. Dies unterstützt die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Empagliflozin 25 mg auf 10 mg und umgekehrt.

- Im Rahmen der Berechnung der indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens der 10 mg Dosierung von Empagliflozin wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Datenschnittpunkten (Studiendauern) durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen zeigten keinen relevanten Unterschied der Ergebnisse zwischen 52 und 104 Wochen, so dass sich unabhängig vom betrachteten Analysezeitpunkt ein vergleichbarer Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der ZVT Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin ableitet.

Die aus der gemeinsamen Betrachtung der Studienergebnisse beider Dosierungen resultierende hohe Patientenzahl sowie die Konsistenz aller Ergebnisse verbreitern die Evidenzbasis und ermöglichen einen Beleg als Aussagekraft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin+Metformin wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie (1245.23/1245.31) gezeigt, in der Empagliflozin in beiden Dosierungen mit Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin, verglichen wurde. Der Zusatznutzen wurde anhand einer direkt vergleichenden RCT (1245.28) und vier adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher (Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28, 1275.1 vs. 1245.28, 1275.1+1245.23/1245.31 vs. 1245.28, 1275.1 vs. 1218.20) gezeigt, in denen Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+ Metformin mit der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin verglichen wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 1245.23/1245.31 eingeschlossen. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin über insgesamt 76 Wochen.

In der Studie 1245.23/1245.31 senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) in Kombination mit Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo+Metformin (Tabelle 4-B). Die Responder-Analyse bzgl. Erreichung eines HbA1c <7 % zeigte verbesserte Raten für Empagliflozin 10 mg und 25 mg im Vergleich zu Placebo. Gleichzeitig erreichten signifikant mehr Patienten mit beiden Dosierungen von Empagliflozin+Metformin eine Gewichtsreduktion >5 % (Baseline-Body-Mass-Index [BMI] >27 und <35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI ≥35 kg/m²) als Patienten mit Placebo+Metformin. Darüber hinaus erreichten nach 76 Wochen mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Studienbeginn in den Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin-Gruppen eine Reduktion des systolischen Blutdrucks (SBP)/diastolischen Blutdrucks (DBP) <140/<85 mmHg als in der Placebo+Metformin-Gruppe. In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zu Placebo+Metformin auf hinsichtlich der Gesamtrate von UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]-3), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE. Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen signifikant häufiger auf als bei Placebo+Metformin. Bezüglich der Häufigkeit von bestätigten Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bzw. PG <54 mg/dl)

und schweren Hypoglykämien gab es keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg oder 25 mg und Placebo in der Zweifachtherapie mit Metformin.

Wie weiter oben erwähnt, bestätigt die Studie 1275.1 die Erkenntnisse der Studie 1245.23/1245.31 darin, dass die 10 mg- und 25 mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse erbringen und sich klinisch nicht relevant unterscheiden.

Im Fazit wird das positive Nutzen/Risiko-Verhältnis für Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin belegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin+Metformin aus direkten und indirekten Vergleichen

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg und die Ableitung des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin sind in Tabelle 4-B zusammengefasst. Die Kategorisierung zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wird wie folgt definiert (G-BA 2014):

Erheblicher Zusatznutzen: „*Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.*“

Ein erheblicher Zusatznutzen kann damit Endpunkten wie z.B. schweren Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl), SUE sowie kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3) zugerechnet werden.

Beträchtlicher Zusatznutzen: „*Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.*“

Hier sind beispielhaft Endpunkte wie bestätigte Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) und bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende zu nennen.

Geringer Zusatznutzen: „*Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1*

erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“

Ein geringer Zusatznutzen kann beispielhaft für Endpunkte wie das Auftreten von UE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen), Blutdruckänderung oder Gewichtsveränderung angenommen werden.

Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: „*Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt*.“

Kein Zusatznutzen: „*Es ist kein Zusatznutzen belegt.*“

Geringerer Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels: „*Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.*“

Hinausgehend über die Klassifikation des Zusatznutzens nach Einstufung und Schweregrad der Endpunkte wurden alle Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche gegenübergestellt. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen**	**Medizinischer Zusatznutzen**		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Veränderung im HbA1c				
Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu Baseline	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: 10 mg: -0,61 [-0,75; -0,46] 25 mg: -0,73 [-0,88; -0,58]	Keine statistisch signifikant höhere Reduktion: I: MWD: -0,05 [-0,23; 0,13] II: MWD: 0,01 [-0,22; 0,24]	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: -0,11 [-0,19; -0,02]	Kein Zusatznutzen belegt.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7 %	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 10 mg: 2,39 [1,42; 4,04] 25 mg: 3,29 [1,99; 5,43]	Keine statistisch signifikant unterschiedliche Responder-Rate: I: RR: 0,91 [0,68; 1,22] II: RR: 0,82 [0,55; 1,25] OR und RD sind konsistent zum RR.	Keine statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,09 [0,94; 1,27] OR und RD sind konsistent zum RR.	
Gewichtsveränderung				
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline)	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 10 mg: 4,93 [1,98; 12,27] 25 mg: 3,44 [1,33; 8,92]	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: I: RR: 13,96 [6,30; 30,93] II: RR: 17,59 [6,05; 51,14] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 9,50 [5,42; 16,63] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen[1] Wahrscheinlichkeit: Beleg Eine signifikant höhere Responder-Rate kann konsistent für alle Vergleiche gezeigt werden.

Endpunkt	Medizinischer Nutzen	Medizinischer Zusatznutzen		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Blutdruckänderung				
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (Patienten mit un-kontrolliertem Blut-druck zu Baseline)[2]	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate für 10 mg: RR: 10 mg: 3,14 [1,55; 6,38] 25 mg: 2,06 [0,97; 4,39]	Keine statistisch signifikant höhere Responder-Rate: I: RR: 1,79 [0,90; 3,59] II: RR: 0,91 [0,63; 1,30] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,63 [1,36; 1,95] OR und RD sind konsistent zum RR.	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist nicht konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
UE				
Anteil der Patienten mit UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 1,03 [0,93; 1,14] 25 mg: 0,90 [0,80; 1,01]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,04 [0,85; 1,28] II: RR: 0,92 [0,78; 1,08] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,01 [0,98; 1,04] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,99 [0,60; 1,63] 25 mg: 0,74 [0,43; 1,28]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,14 [0,66; 2,00] II: RR: 0,95 [0,45; 1,99] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,23 [0,99; 1,52] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen**	**Medizinischer Zusatznutzen**		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	Statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 14,24 [1,90; 106,83] 25 mg: 16,36 [2,20; 121,85]	Statistisch signifikant höhere Rate nur für den Indirekten Vergleich I: I: RR: 4,80 [2,40; 9,60] II: RR: 2,42 [0,50; 11,73] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 3,54 [2,38; 5,24] OR und RD sind konsistent zum RR.	Geringerer Nutzen als die ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit dem Ergebnis des Indirekten Vergleichs I und inkonsistent mit dem Indirekten Vergleich II.
Anteil der Patienten mit MACE-3[3]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,14 [0,01; 2,61] 25 mg: 0,32 [0,03; 3,06]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,75 [0,01; 89,29] II: RR: 0,17 [0,01; 3,41] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,61 [0,33; 1,15] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,57 [0,21; 1,54] 25 mg: 0,96 [0,41; 2,26]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,31 [0,18; 9,55] II: RR: 1,22 [0,36; 4,09] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,94 [0,64; 1,38] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen**	**Medizinischer Zusatznutzen**		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Anteil der Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,80 [0,42; 1,51] 25 mg: 0,76 [0,40; 1,46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,17 [0,66; 2,09] II: RR: 0,61 [0,21; 1,76] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,07 [0,88; 1,31] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Hypoglykämien				
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 1,52 [0,51; 4,57] 25 mg: 1,35 [0,44; 4,18]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,09 [0,03; 0,23] II: RR: 0,07 [0,01; 0,43] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,10 [0,07; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

Endpunkt	Medizinischer Nutzen	Medizinischer Zusatznutzen		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 1,14 [0,35; 3,68] 25 mg: 0,77 [0,21; 2,83]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RD: -16,40 [-20,20; -12,60] II: RD: -16,10 [-19,50; -12,60] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe konnte für den Indirekten Vergleich II kein RR und OR berechnet werden. Im Indirekten Vergleich I war das RR nicht statistisch signifikant unterschiedlich.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,09 [0,05; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 1,58 [0,38; 6,54] 25 mg: 1,60 [0,39; 6,63]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,07 [0,02; 0,23] II: RR: 0,06 [0,01; 0,39] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,05; 0,15] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen**	**Medizinischer Zusatznutzen**		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,48 [0,09; 2,56] 25 mg: 0,24 [0,03; 2,14]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RD: -7,42 [-9,66; -5,19] II: RD: -8,13 [-10,10; -6,12] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe konnte für den Indirekten Vergleich II kein RR und OR berechnet werden. Im Indirekten Vergleich I war das RR und OR nicht statistisch signifikant unterschiedlich.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,03; 0,20] OR und RD sind konsistent zum RR.	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	n. k. Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen wurde kein Vergleich gezogen.	n. k. Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen konnten keine indirekten Vergleiche berechnet werden.	n. k. Unter Empagliflozin trat keine schwere Hypoglykämie auf (zwei Ereignisse unter Glimepirid).	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	Medizinischer Nutzen	Medizinischer Zusatznutzen		
	Studie 1245.23/1245.31 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 76 Wochen	**Indirekter Vergleich I:** Studien 1275.1 (52 Wo.) + 1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II:** Studien 1275.1 vs. 1218.20 (jeweils 52 Wochen) Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin)	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen (Wirksamkeits-endpunkte inkl. Hypoglykämien) 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**

adj.: adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; n. k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: Aufgrund des großen RR liegt für diesen Endpunkt eine bedeutsame Vermeidung einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung vor und bedingt die Einstufung „beträchtlicher“ Zusatznutzen.

2: Für die Studie 1245.23/1245.31 wurde der Zielwert <140/<85 mmHg herangezogen, für alle weiteren Studien (1245.28, 1275.1 und 1218.20) wurde der Zielwert <140/<90 mmHg verwendet. Im indirekten Vergleich I spielen damit beide Zielwerte eine Rolle.

3: MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte Studie 1245.28 eingeschlossen, die Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 und 208 Wochen mit Glimepirid+Metformin vergleicht. Gemäß dem Studienprotokoll fand die Primäranalyse der Studie 1245.28 nach 104 Wochen, d. h. vor der zweijährigen Erweiterungsphase, statt. Zu diesem Zeitpunkt nahmen noch mehr als 75 % der ursprünglich randomisierten Patienten an der Studie teil und knapp 70 % (63 % nach 4 Jahren) wurden noch mit der Studienmedikation behandelt. An der zweijährigen Erweiterungsphase nahmen dann jedoch aus behördlichen Gründen nicht mehr alle Länder teil (z. B. Indien). Die Interpretation der Wirksamkeitsparameter (einschließlich Hypoglykämien) basiert daher wie im Studienprotokoll vorgesehen auf dem Analysezeitpunkt nach 104 Wochen.

Zur Interpretation der Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter wird dagegen der gesamte Studienzeitraum einschließlich der zweijährigen Erweiterungsphase herangezogen. Somit wird die gesamte Studiendauer bzw. Expositionsdauer der Studienmedikation berücksichtigt (Gesamtexposition: 2.465 Patientenjahre (Empagliflozin) bzw. 2.403 Patientenjahre (Glimepirid) nach 208 Wochen gegenüber 1.464 Patientenjahren (Empagliflozin) bzw. 1.478 Patientenjahren (Glimepirid) nach 104 Wochen).

Des Weiteren wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin vier adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt, von denen zwei im vorliegenden Modul ausführlich dargestellt und zwei in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Für die indirekten Vergleiche wurden die Studien 1245.23/1245.31, 1275.1, 1245.28 und 1218.20 eingeschlossen.

Im direkten Vergleich senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-B), in den indirekten Vergleichen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. In der Responder-Analyse zum HbA1c-Wert <7 % zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bzw. Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin.

Übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 10 mg+Metformin konnten ihr Gewicht signifikant häufiger um >5 % (Baseline-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI >35 kg/m²) reduzieren als Patienten mit Glimepirid+Metformin.

Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline, die Empagliflozin 25 mg+Metformin erhielten, einen SBP/DBP <140/<90 mmHg als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. In den indirekten Vergleichen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin.

In Bezug auf die Sicherheit traten in der finalen Analyse nach 208 Wochen keine Unterschiede zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE,

Harnwegsinfektionen, kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3), SUE und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE.

Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe häufiger auf als bei Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Die Rate an Genitalinfektionen war auch in beiden indirekten Vergleichen für Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin erhöht im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. Genitalinfektionen stellen eine für die Wirkstoffklasse der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren bekannte Nebenwirkung dar, die auch bei Empagliflozin auftritt. Diese Nebenwirkungen waren während der gesamten Beobachtungsdauer überwiegend milder bzw. moderater Ausprägung (Boehringer Ingelheim 2016d), sind mit Standardtherapie behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2013a; Matthaei 2013).

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Dies bestätigte sich auch für den Zeitraum nach Beendigung der Titrationsphase bis zum Studienende. Besonders hervorzuheben ist die deutlich geringere Häufigkeit von symptomatischen Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und PG <54 mg/dl) unter Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Schwere Hypoglykämien traten ausschließlich in der Glimepirid+Metformin-Gruppe auf. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in den indirekten Vergleichen, in denen festgestellt wurde, dass unter Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant weniger Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und PG <54 mg/dl) auftraten als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Da unter Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zur Glimepirid+Metformin-Gruppe keine schweren Hypoglykämien auftraten, konnten diesbezüglich keine indirekten Vergleiche gerechnet werden. Hinsichtlich weiterer wichtiger unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, venoembolische und thrombotische Ereignisse sowie diabetische Ketoazidose) trat kein signifikanter Unterschied zwischen der Empagliflozin+Metformin- und der Glimepirid+Metformin-Gruppe auf.

Fazit zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für keinen der in diesem Modul präsentierten Endpunkte zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg. Dies gilt auch für die in Modul 4D präsentierten mikro- und makrovaskulären Endpunkte der EMPA-REG OUTCOME®-Studie. Durch die konsistenten Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin konnte in der Zweifachtherapie ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur ZVT gezeigt werden.

Im Vergleich zu Glimepirid weist Empagliflozin in der Zweifachtherapie bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, MACE-3, SUE und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE) zeigten die Ergebnisse von Empagliflozin keinen Unterschied zu Glimepirid. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt auch bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie besteht in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien als auch auf symptomatische (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und PG <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zu.

Somit weist Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid stark ausgeprägte Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie schwerwiegender Nebenwirkungen auf.

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin folgende Zusatznutzeneinstufungen: einmal erheblicher, viermal beträchtlicher, einmal geringer, einmal nicht quantifizierbarer und sechsmal kein Zusatznutzen belegt sowie einmal ein geringerer Nutzen als die ZVT (Tabelle 4-C).

Tabelle 4-C: Einstufung des Zusatznutzens bei Endpunkten mit unterschiedlichen Effekten bei Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussagesicherheit**
Gewichtsänderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdruckänderung	Gering	Anhaltspunkt
Genitalinfektionen	Geringer als die ZVT	Hinweis
Bestätigte Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16	Beträchtlich	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl)	Beträchtlich	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)	Erheblich	Beleg
Schwere Hypoglykämien	Nicht quantifizierbar	Hinweis
PG: Plasmaglukose; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Aufgrund der Gesamtbilanz der vorliegenden Zusatznutzeneinstufungen und des Schweregrads der einzelnen Endpunkte wird der Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin als beträchtlich eingestuft. Die Aussagesicherheit wird aufgrund des direkten Vergleichs und zweier indirekter Vergleiche als Beleg eingestuft. Dies vor allem auch aufgrund der hohen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen

multizentrischen Studien und den weitgehend gleichgerichteten Effekten ohne relevante Unterschiede in den betrachteten Teilpopulationen gemäß IQWIG-Methodenpapier (IQWiG 2015).

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.

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Ziel dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Analyse des Zusatznutzens von Empagliflozin als orale Zweifachtherapie mit Metformin gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit T2DM hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Verbesserung des Gesundheitszustands/Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität anhand von RCT, deren Studiendauer ab Randomisierung einschließlich Erhaltungsphase mindestens 24 Wochen betrug.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde entsprechend den Vorgaben in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Studienregistersuche wurde entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage durchgeführt.

Studien, die auf der Basis von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden, wurden auf Studien- und auf Endpunktebene hinsichtlich Faktoren untersucht, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die Bewertung orientierte sich an den Vorgaben und Hinweisen in Anhang 4-F.

Die Studien wurden hinsichtlich wichtiger Patienten- und Krankheitscharakteristika entsprechend dem CONSORT-Statement beschrieben (z.B. Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer, ethnische Herkunft, Baseline-HbA1c etc.).

Für die Nutzendarstellung in der Zweifachkombination mit Empagliflozin+Metformin steht die Studie 1245.23/1245.31 zur Verfügung.

Der Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin wird durch eine direkt vergleichende Studie 1245.28 versus der ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff dargestellt.

Da der Nutzen von Empagliflozin+Metformin bzw. der Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin jeweils durch eine Studie gezeigt wird, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskraft für den Nachweis des Zusatznutzens

allgemein zu stützen, wurden vier adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher berechnet. Diese wurden über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Indirekter Vergleich I, III und IV) bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin (Indirekter Vergleich II) kalkuliert. Für den Indirekten Vergleich I wurde die längste verfügbare Studiendauer (Studie 1245.23/1245.31: 76 Wochen, Studie 1245.28: 104 Wochen[1], Studie 1275.1: 52 Wochen) und für den Indirekten Vergleich II Daten über 52 Wochen herangezogen. Für den Indirekten Vergleich I wurde eine kombinierte Analyse für die Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 über 76 bzw. 52 Wochen durchgeführt. Hierfür wurden in Cochrane Review Manager 5.2 die Effektschätzer und Konfidenzintervalle beider Studien mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt und die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) geprüft. Ein Hinweis bzw. ein Beleg auf Heterogenität lag bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 bzw. einem p-Wert <0,05 vor. Die statistische Auswertung der kombinierten Analyse erfolgte auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

– Indirekter Vergleich I: Studien 1245.23/1245.31+1275.1 vs. 1245.28 (über 76/52/104 Wochen)

– Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. 1218.20 (über 52 Wochen)

– Indirekter Vergleich III: Studie 1275.1 vs. 1245.28 (über 52 Wochen/104 Wochen)

– Indirekter Vergleich IV: Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (über 76 /104 Wochen).

Da der Indirekte Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 (über 76 bzw. 52 Wochen) die in den Indirekten Vergleichen III und IV verwendeten Einzelstudien abdeckt, werden standardmäßig nur die Indirekten Vergleiche I und II in Modul 4 präsentiert, während die Indirekten Vergleiche III und IV in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Nur wenn die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,2) aufweist, werden zusätzlich noch die Indirekten Vergleiche III und IV für den jeweiligen Endpunkt in Modul 4 präsentiert.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs werden unter Berücksichtigung der Abhängigkeiten (beide enthalten Studie 1245.28) miteinander verglichen. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die Konfidenzintervalle (KI) auf eine statistische Signifikanz hinweisen.

[1] Für Studie 1245.28 wurde eine Studiendauer von 104 Wochen (Datenschnittpunkt für den primären Endpunkt) herangezogen. Zum Zeitpunkt der Berechnung der indirekten Vergleiche stellte diese bereits die längste Studiendauer aller verwendeten Studien dar. Außerdem zeigen die bereits länger verfügbaren Daten über bis zu 104 Wochen sowie die EMPA-REG OUTCOME®-Studie konsistente Effekte zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg bzgl. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Dosierungen. Daher wurden die 4-Jahresdaten nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

Für die Subgruppen Geschlecht, Altersgruppen, Diabetesdauer, Baseline-HbA1c, ethnische Herkunft, Baseline-BMI und Nierenfunktion (eGFR) wurden Subgruppenanalysen für die Studien 1218.20, 1245.23/1245.31, 1245.28 und 1275.1 sowie für alle vier indirekten Vergleiche berechnet. Für die Darstellung der Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 wurde für die Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 die Subgruppe Länder dargestellt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests identifiziert. Diese werden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen von Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Für kategoriale Variablen werden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test für Heterogenität (I^2-Statistik) berechnet. Im vorliegenden Dossier wird die I^2-Statistik lediglich zu Informationszwecken dargestellt. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen. Ein p-Wert $\geq$0,05 und <0,20 im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert <0,05 kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. Bei einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion werden nach Subgruppen getrennte Analysen dargestellt. Falls weder Beleg für noch Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der Effektschätzer berücksichtigt.

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).

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.

Empagliflozin ist in Deutschland seit 22.05.2014 bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen als Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie (EMA 2015).

Zur Add-on-Kombinationstherapie ist Empagliflozin zugelassen in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (EMA 2015).

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Erwachsenen mit T2DM gegenüber der ZVT.

In Modul 4B sollen dabei der Nutzen und der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin nachgewiesen werden.

Patientenpopulationen

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) werden Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus betrachtet, bei denen Diät und Bewegung zusammen mit Metformin nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens ist die Zweifachtherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin). Mögliche zugelassene und verordnungsfähige Arzneimittel als Kombinationspartner zu Empagliflozin sind dabei Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Inhibitoren, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) oder Insulin, die in die Literatur- und Studienregisterrecherche eingeschlossen werden.

Die Kombination von Empagliflozin mit Insulin wird in Modul 4C dargestellt. Die Kombination mit einem Glinid oder Alpha-Glukosidasehemmer wird nicht weiter verfolgt, da beide Substanzklassen in der Verordnungspraxis in Deutschland keine Rolle spielen (Schwabe und Paffrath 2015). Die Kombination mit einem GLP-1-RA ist aufgrund der Studienlage nicht darstellbar.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) wurden vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittelnutzen-Verordung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2013-B-014) die ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff bestimmt (G-BA 2013): „[…]

- *„in der Zweifachtherapie mit Metformin: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid)*“
- *„in der Zweifachtherapie mit einem DPP-4-Inhibitor: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid)*“

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) […]."

Patientenrelevante Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt.

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin werden anhand von Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2015).

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Patientenpopulation

Es werden Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) berücksichtigt, bei denen ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (EMA 2015).

Es sollten daher bei allen in Frage kommenden Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung folgende Anforderungen an die Studienpopulation erfüllt sein:

- Erwachsene Patienten mit T2DM

- Erwachsene Patienten, bei denen ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht

Intervention

Empagliflozin ist die zu prüfende Intervention. *„Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg“* (EMA 2015). Die Bewertung von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) erfolgt gemäß der Fachinformation für die Dosierungen von 10 mg/Tag und 25 mg/Tag.

Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner sind in Tabelle 4-D dargestellt. Darüber hinaus sind auch Kombinationen mit GLP-1-RA, Alpha-Glukosidasehemmern und Gliniden möglich. Ein Zusatznutzen von Empagliflozin wird für andere Kombinationen aus der Kombination mit Metformin in der Zweifachtherapie extrapoliert. Die Kombination von Empagliflozin mit Insulin[2] wird in Modul 4C dargestellt.

Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2–3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2014)
DPP-4-Inhibitoren			
Saxagliptin	1x5 mg/Tag	5 mg/Tag	(AstraZeneca 2015)
Sitagliptin	1x100 mg/Tag	100 mg/Tag	(MSD Sharp & Dohme 2015)
Sulfonylharnstoffe			
Glibenclamid	1,75–3,5 mg/Tag	10,5 mg/Tag	(STADApharm 2014)
Glimepirid	1 mg/Tag	6 mg/Tag[1]	(Sanofi-Aventis 2013)
1: Da gemäß Fachinformation Glimepirid-Dosen von mehr als 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern, wurde von der Verwendung der in Deutschland maximal möglichen Dosis von 6 mg in Studie 1245.28 abgesehen.			

Vergleichstherapie

ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen Antidiabetikum (außer Insulin) ist die Zweifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Gliben-

[2] Da in den Studien von Boehringer Ingelheim mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin in Modul 4C dargestellt.

clamid/Glimepirid) bzw. Humaninsulin bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit. Zulassungskonforme Dosierungen sind in Tabelle 4-E dargestellt.

Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2–3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2014)
Sulfonylharnstoffe			
Glibenclamid	1,75–3,5 mg/Tag	10,5 mg/Tag	(STADApharm 2014)
Glimepirid	1 mg/Tag	6 mg/Tag	(Sanofi-Aventis 2013)

Endpunkte

In den Studien müssen patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (G-BA 2014). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 §3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität

Studientyp

Es werden nur RCT betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (IQWiG 2015).

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können (IQWiG 2013b).

Publikationstyp

Es werden nur Studien eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation oder ein Studienbericht verfügbar ist, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 4-F dargestellt.

Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM, bei denen ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
E2[1]	Intervention	Zweifachtherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)+ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) in zulassungskonformer Dosierung
E3	Vergleichs-intervention	a: Zweifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff b: Brückenkomparatoren: Metformin+Linagliptin 5 mg oder Metformin+Empagliflozin 25 mg oder Metformin+Placebo
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wie in 4.2.5 definiert wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten, Studien, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung umfassen.
A2	Intervention	Zweifachtherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg oder 25 mg/Tag; Monotherapie mit Empagliflozin, andere Kombinationstherapien
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, In Vitro oder genetische Studien, Case Report, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCTs beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials;OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

1: Kriterium gilt nur für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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), 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 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 bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 09.12.2015 und 10.12.2015. Die Recherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE), dem Cochrane Central Register of Controlled Trials und der Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al.

2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Es wurde eine gemeinsame Suche für die Nutzen- und die Zusatznutzenbewertung von Empagliflozin durchgeführt.

Für den Nachweis des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels wurde zusätzlich nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen zu Placebo-kontrollierten Studien mit Empagliflozin und den möglichen Kombinationspartnern Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Inhibitoren, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer oder GLP-1-RA gesucht.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin/Metformin bzw. Empagliflozin+Metformin und der ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- *U.S. National Institutes of Health*, ClinicalTrials.gov

  URL: http://www.ClinicalTrials.gov/ (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

  URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

  URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (letzte Suche am 18.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 18.12.2015 [Anhang 4-B2])

- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal)

  URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 16.12.2015 [Anhang 4-B1] und am 16.12.2015 [Anhang 4-B2])

Soweit die durchsuchten Plattformen es erlauben, wurde die Suche nach Studien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Sie beinhalten die genannten Studientypen mit Empagliflozin und den möglichen Kombinationspartnern Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer oder GLP-1-RA. Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-F). Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die unter A angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug (IQWiG 2008, 2009a, 2009b).

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

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-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

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.

[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.

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.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studien zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien verwendet. Zu Baseline erfasste Patientencharakteristika sind:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geografische Region
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in %
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m²
- Hüftumfang in cm
- Nüchternplasmaglukose (NPG) in mg/dl
- Blutdruck in mmHg
- Patienten mit kontrolliertem Blutdruck SBP/DBP <130/<80 mmHg
- Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte
- Nierenfunktion (eGFR) ml/min/1,73 m²

Da die Unterteilung in Hispanics und Non-Hispanics für die deutschen Gegebenheiten nicht relevant ist, wird das Patientencharakteristikum Ethnische Gruppe nicht im Dossier dargestellt.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und Anteile.

Die Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (G-BA 2014). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität bedeutet.

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2015). Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapite l §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2014; IQWiG 2015).

Nachfolgend werden die in diesem Modul dargestellten Endpunkte entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den oben genannten Kategorien aufgelistet.

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Veränderungen im HbA1c
  - Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline
  - HbA1c <7 % bei Studienende
- Gewichtsveränderung im Vergleich zu Baseline
  - Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² zu Baseline) bzw. >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² zu Baseline) im Vergleich zu Baseline
- Blutdruckänderung
  - SBP/DBP <140/<85 mmHg (für Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline); wenn nicht verfügbar: SBP/DBP <140/<90 mmHg

Verlängerung des Überlebens

- Kardiovaskuläre Ereignisse
  - MACE-3 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall)

Verringerung von Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
  - Anteil der Patienten mit UE
  - Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse
    - Harnwegsinfektionen
    - Genitalinfektionen
    - MACE-3
- Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE
- Gesamtrate SUE
- Hypoglykämien
  - Bestätigte Hypoglykämien
  - Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52, 76, 104 und 208
  - Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl
  - Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl
  - Schwere Hypoglykämien
- Weitere UE von besonderem Interesse[6]
  - Verminderte Nierenfunktion
  - Leberschädigung
  - Volumenmangel
  - Knochenbrüche
  - Maligne Tumoren
  - Hypersensitivität
  - Venoembolische und thrombotische Ereignisse
  - Diabetische Ketoazidose

Stetige Variablen werden mit MW und Standardfehler (SE) beschrieben und zum Vergleich zwischen den Gruppen wird mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) eine adj. Mittelwertdifferenz (MWD) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Prozent berichtet. Der Vergleich zwischen den Gruppen wird anhand der relativen Risiken (RR), durch logistische Regression berechnete adjustierte Odds Ratio (OR) und Risikodifferenzen (RD) sowie den zugehörigen 95 %-KI beschrieben. Sofern in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, werden die RR berechnet, indem zu jedem Anteil der Patienten pro Behandlungsgruppe 0,5 hinzu addiert wird.

Abgesehen vom HbA1c-Wert und Blutdruckänderungen wurden alle gelisteten Endpunkte in mehreren IQWiG-Abschlussberichten als patientenrelevant definiert (IQWiG 2008, 2009a, 2009b). Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) stellen Gewichts- und Blutdruckkontrolle zusätzliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit T2DM

[6] Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ wurden post-hoc auf Basis des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung von Empagliflozin definiert.

dar (BÄK et al. 2013). Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Reduktion des HbA1c-Werts sowie die Kontrolle des Gewichts und des Blutdrucks als patientenrelevant einzustufen. Im nachfolgenden wird die Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen begründet.

Hypoglykämien

Ziel der Behandlung des T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (BÄK et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). Dabei kann eine intensivierte Blutzuckersenkung ein erhöhtes Risiko von hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben (UKPDS 1998). Eine verringerte Hypoglykämierate unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung stellt eine Verbesserung der Therapie auch im Sinne einer Verbesserung des Sicherheitsprofils der Substanz dar. Pharmakotherapeutisch verursachte Hypoglykämien sind bei schwerer Ausprägung als schwerwiegende Nebenwirkungen zu bewerten, da sie unter Umständen lebensbedrohlich sein, bleibende Schäden verursachen oder zu Hospitalisierung führen können (Barnett et al. 2010; McCoy et al. 2012; Zoungas et al. 2010). Dies ist nach Definition des G-BA und IQWiG unmittelbar für den Patienten relevant (G-BA 2014; IQWiG 2015).

Hypoglykämische Ereignisse wurden in folgende Subkategorien unterteilt (Tabelle 4-G).

Tabelle 4-G: Definition der hypoglykämischen Ereignisse

Bestätigte Hypoglykämien	Asymptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber die Plasmaglukosekonzentration sinkt auf ≤70 mg/dl.
	Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration zwischen ≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl; Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet.
	Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration von <54 mg/dl: Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe.
	Schweres hypoglykämisches Ereignis: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 70	

Um Fehler durch subjektive Interpretationen von Ereignissen zu vermeiden, wurden nur solche Hypoglykämien berücksichtigt, die durch eine Messung der PG-Konzentration bestätigt wurden. Mögliche Einschränkungen der Validität der Hypoglykämien entstehen somit lediglich durch Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten. Ein schweres hypoglykämisches Ereignis ist durch die aktive Gabe von Kohlenhydraten, Glucagon oder wiederbelebende Maßnahmen klar definiert und lässt damit wenig Spielraum für eine subjektive Interpretation des Ereignisses.

Gewichtsveränderung

Zunahmen des Körpergewichts bzw. des BMI treten bei einer Behandlung mit Insulin oder die Insulinsekretion fördernden Medikamenten auf (Russell-Jones und Khan 2007) und werden aufgrund dessen durch das IQWiG als UE eingestuft und akzeptiert (IQWiG 2008, 2009b).

Nationale Leitlinien, u.a. die NVL, empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie beispielsweise koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (BÄK et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). Dabei wird in der NVL für Patienten mit einem BMI >27 kg/m² und <35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von ca. 5 % als Ziel gefordert, bei Patienten mit einem BMI ≥35 kg/m² eine von >10 %. Eine Gewichtsreduktion um die angegebenen 5 % bzw. 10 % gilt in der NVL als therapeutisch relevante Zielgröße (BÄK et al. 2013).

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; Homeostasis Model Assessment der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z. B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006).

Blutdruckänderungen

Die Senkung des Blutdrucks ist ein wesentliches Therapieziel, da diese die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert (Mancia et al. 2013). Der blutdrucksenkende Effekt von Empagliflozin wird von Boehringer Ingelheim ebenfalls als patientenrelevant erachtet, da ein hoher Prozentsatz der vornehmlich älteren Typ-2-Diabetiker gleichzeitig wegen Hypertonie behandelt wird. Nach Auswertungen des deutschen Diabetesregisters DiaRegis liegt in Deutschland bei über 80 % der Patienten ein Bluthochdruck vor (Bramlage et al. 2010).

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einer Analyse der PMV Forschungsgruppe basierend auf der Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen mit inzidenten Diabetikern zwischen den Jahren 2002 und 2003, die nach der Diagnosestellung für sieben Jahre untersucht worden sind. Ein Bluthochdruck wurde dort bei 76,7 % der 3.982 neu diagnostizierten Patienten mit T2DM nach dem ersten Behandlungsjahr beobachtet (PMV Forschungsgruppe 2013). Daten aus einer von Boehringer Ingelheim in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem T2DM seit mehr als einem Jahr wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß Diagnose des Hausarztes) bei 83 % der Patienten gestellt, davon wurden 98 % antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2011). Trotz der vielfältigen therapeutischen Optionen können bei etwa 75 % der Diabetiker die in den Leitlinien formulierten Therapieziele nicht erreicht werden (Ott et al. 2009). Die NVL empfiehlt bei Diabetikern einen SBP/DBP <140/<80 mmHg anzustreben (BÄK et al. 2013). Langzeitstudien haben gezeigt, dass eine konsequente Blutdruckkontrolle bei Diabetikern von allen pharmakologischen Interventionen die ausgeprägteste und nachhaltigste Wirkung im Sinne der Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen erzielt (Hagen et al. 2011). In diesem Dossier werden entsprechend den Zielwerten der europäischen Leitlinie (Mancia et al. 2013)

Blutdruckzielwerte von SBP/DBP <140/<85 gewählt. Sofern Informationen zu diesen Zielwerten nicht verfügbar waren, wurden Zielwerte von SBP/DBP <140/<90 herangezogen entsprechend der Leitlinie der deutschen Hochdruckliga (DHL 2011). Insbesondere das Risiko, einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall (mit tödlichem oder nicht-tödlichem Verlauf) zu erleiden, ist bei Patienten mit T2DM deutlich erhöht (BÄK et al. 2013). Zur Darstellung des Effektes auf wesentliche mikro- und makrovaskuläre Ereignisse werden die zu MACE-3 zusammengefassten Ereignisraten von kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und 4.3.2.1.3.1.4 beschrieben. Die Einstufung der Ereignisse wurde von dem verblindeten Komitee für klinische Ereignisse (CEC)-Board vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsparameter UE, SUE und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2014). Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Aufschluss über die Nebenwirkungen, die durch die Behandlung mit einem Arzneimittel entstehen. Diese Sicherheitsendpunkte sind somit patientenrelevant. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieser Endpunkte ist in den jeweiligen Kapiteln von Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3 beschrieben. UE von besonderem Interesse für die Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren sind Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und die zu MACE-3 zusammengefassten kardiovaskulären Ereignisse. Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ und deren Subgruppen wurden im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan der EMPA-REG OUTCOME®-Studie definiert (siehe Modul 4D) und sind im Studienbericht beschrieben. Post-hoc wurden daher für das Nutzendossier diese Ereignisse auch für die direkte Vergleichsstudie gegen Glimepirid (1245.28) für die Gesamtpopulation analysiert. Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ beinhalten die Endpunkte verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, venoembolische und thrombotische Ereignisse sowie diabetische Ketoazidose. Diese Ereignisse wurden ebenfalls im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

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[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[9] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Eine Meta-Analyse kann durchgeführt werden, wenn die untersuchten Einzelstudien sich in der Fragestellung, in den Baseline-Charakteristika, im Studiendesign und in den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte hinreichend ähneln. Ist die notwendige Homogenität zwischen den Studien gegeben, kann eine quantitative Zusammenfassung mittels einer Meta-Analyse erfolgen. Durch eine solche statistische Zusammenfassung der Ergebnisse kann die Aussagekraft der Einzelstudien erhöht werden.

[7] Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.
[8] 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.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Für die Nutzendarstellung von Empagliflozin/Metformin steht die Studie 1245.23 und ihre Verlängerungssstudie 1245.31 zur Verfügung („1245.23/1245.31“). Eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht möglich.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin steht eine direkt vergleichende Studie 1245.28 zur Verfügung. Eine Meta-Analyse ist dementsprechend nicht notwendig.

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden für das Dossier vier indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin berechnet. Für den Indirekten Vergleich I wurde die längste verfügbare Studiendauer (Studie 1245.23/1245.31: 76 Wochen, Studie 1245.28: 104 Wochen, Studie 1275.1: 52 Wochen) und für den Indirekten Vergleich II Daten über 52 Wochen herangezogen. Für den Indirekten Vergleich I wurde eine kombinierte Analyse für die Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 über 76 bzw. 52 Wochen durchgeführt. Hierfür wurden in Cochrane Review Manager 5.2 die Effektschätzer und Konfidenzintervalle beider Studien mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt und die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) geprüft. Ein Hinweis bzw. ein Beleg auf Heterogenität lag bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 bzw. einem p-Wert <0,05 vor. Die statistische Auswertung der kombinierten Analyse erfolgte auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

- Indirekter Vergleich I: Studien 1245.23/1245.31+1275.1 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. 1218.20 (über 52 Wochen)
- Indirekter Vergleich III: Studie 1275.1 vs. 1245.28 (über 52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich IV: Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/104 Wochen).

Da der Indirekte Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 (über 76 bzw. 52 Wochen) die in den Indirekten Vergleichen III und IV verwendeten Einzelstudien abdeckt, werden standardmäßig nur die Indirekten Vergleiche I und II in Modul 4 präsentiert, während die Indirekten Vergleiche III und IV in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Nur wenn die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest <0,2) aufweist, werden zusätzlich noch die Indirekten Vergleiche III und IV für den jeweiligen Endpunkt in Modul 4 präsentiert.

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche I und II und des direkten Vergleichs werden unter Berücksichtigung der Abhängigkeiten (beide enthalten Studie 1245.28) miteinander verglichen. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die Konfidenzintervalle (KI) auf eine statistische Signifikanz hinweisen.

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.

Sensitivitätsanalysen auf Studienebene

Darstellung des medizinischen Nutzens

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wird nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Nutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet werden.

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg

Für die indirekten Vergleiche wurden Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Datenschnittpunkten (Studiendauern) durchgeführt (Tabelle 4-H).

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wird nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet werden.

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden für das Dossier vier indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin berechnet. Für den Indirekten Vergleich I wurde die längste verfügbare Studiendauer (Studie 1245.23/1245.31: 76 Wochen,

Studie 1245.28: 104 Wochen, Studie 1275.1: 52 Wochen) und für den Indirekten Vergleich II Daten über 52 Wochen herangezogen. Für den Indirekten Vergleich I wurde eine kombinierte Analyse für die Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 über 76 bzw. 52 Wochen durchgeführt. Hierfür wurden in Cochrane Review Manager 5.2 die Effektschätzer und Konfidenzintervalle beider Studien mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt und die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) geprüft. Ein Hinweis bzw. ein Beleg auf Heterogenität lag bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 bzw. einem p-Wert <0,05 vor. Die statistische Auswertung der kombinierten Analyse erfolgte auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

- Indirekter Vergleich I: Studien 1245.23/1245.31+1275.1 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. 1218.20 (über 52 Wochen)
- Indirekter Vergleich III: Studie 1275.1 vs. 1245.28 (über 52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich IV: Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/104 Wochen).

Da der Indirekte Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 (über 76 und 52 Wochen) die in den Indirekten Vergleichen III und IV verwendeten Einzelstudien abdeckt, werden standardmäßig nur die Indirekten Vergleiche I und II in Modul 4 präsentiert, während die Indirekten Vergleiche III und IV in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Nur wenn die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest <0,2) aufweist, werden zusätzlich noch die Indirekten Vergleiche III und IV für den jeweiligen Endpunkt in Modul 4 präsentiert.

Als Sensitivitätsanalyse werden auch andere Zeiträume bzw. die Einzelstudien betrachtet (Tabelle 4-H).

Tabelle 4-H: Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene für die indirekten Vergleiche

Vergleich	**Hauptanalyse**	**Sensitivitätsanalyse[1]**
Indirekter Vergleich I	Kombinierte Analyse Studien 1245.23/1245.31 (76 Wochen) + 1275.1 (52 Wochen) vs. Studie 1245.28 (104 Wochen) für alle Endpunkte	Kombinierte Analyse Studien 1245.23/1245.31 + 1275.1 vs. Studie 1245.28 (alle 52 Wochen) für alle Endpunkte
Indirekter Vergleich II	Studie 1275.1 (52 Wochen) vs. Studie 1218.20 (52 Wochen) für alle Endpunkte	Studie 1275.1 (52 Wochen) vs. Studie 1218.20 (104 Wochen) für alle Endpunkte
Indirekter Vergleich III	Studie 1275.1 (52 Wochen) vs. Studie 1245.28 (104 Wochen) für alle Endpunkte	Studie 1275.1 (52 Wochen) vs. Studie 1245.28 (52 Wochen) für alle Endpunkte
Indirekter Vergleich IV	Studie 1245.23/1245.31 (76 Wochen) vs. Studie 1245.28 (104 Wochen) für alle Endpunkte	

Vergleich	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse[1]
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins 1: Die Sensitivitätsanalysen werden nicht im Rahmen dieses Moduls dargestellt, sondern in Modul 5. Die Indirekten Vergleiche III und IV werden standardmäßig ebenfalls in Modul 5 dargestellt. Ausnahme: Darstellung in Modul 4, wenn bei der kombinierten Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest <0,2) zwischen den Studien festgestellt wurde.		

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg

Eine Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene wird nicht durchgeführt, da ein direkter Vergleich für 104 und 208 Wochen durch die Studie 1245.28 vorliegt.

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.

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 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.

Generell ist das Ziel von Subgruppenanalysen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht.

A priori geplante Subgruppenanalysen waren im Studienprogramm zu Empagliflozin fast ausschließlich auf den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c) bezogen. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die die Randomisierung stratifiziert war sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um die formalen Anforderungen der Dossiervorlage hinsichtlich Subgruppenanalysen zu erfüllen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc um den Faktor Länder für den primären Endpunkt sowie mit allen Faktoren für die übrigen Endpunkte erweitert. In Tabelle 4-I sind die in diesem Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-I: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie

Merkmal	**Darstellung (Maß)**	**Subgruppen**
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Altersgruppen	Kategorial (%)	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre
Diabetesdauer	Kategorial (%)	≤1; >1–5; >5 Jahre
Baseline-HbA1c	Dichotom (%)	<8,5 %; ≥8,5 %
Länder	Kategorial (%)	individuell
Ethnische Herkunft	Kategorial (%)	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere
Baseline-BMI	Kategorial (%)	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m^2
Nierenfunktion eGFR	Kategorial (%)	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins		

Die weiteren im Studienprotokoll benannten und im Studienbericht der Studie 1245.28 dargestellten Subgruppen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant betrachtet, da sie durch andere Subgruppenbetrachtungen abgedeckt waren oder keine Praxisrelevanz hatten, weshalb auf sie wegen den in Tabelle 4-J aufgeführten Gründen in diesem Dossier nicht eingegangen wird.

Tabelle 4-J: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für die Studie 1245.28

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen	Begründung für Nicht-Darstellung
Altersgruppen	Dichotom (%)	<65; ≥65 Jahre	Ausreichend durch andere Kategorisierung und Studienbericht dargestellt
Baseline-HbA1c	Dichotom (%)	<8,0 %; ≥8,0 %	Ausreichend durch andere Kategorisierung und Studienbericht dargestellt
Baseline-HbA1c	Kategorial (%)	<8,0 %; 8,0 % - <9,0 %; ≥9,0 %	Ausreichend durch andere Kategorisierung und Studienbericht dargestellt
Geografische Region	Kategorial (%)	Asien; Europa; Lateinamerika; Nordamerika	Darstellung durch Länder abgedeckt und im Studienbericht dargestellt
Ethnische Gruppe	Dichotom (%)	Hispanisch oder Latino/Andere	Für Europa nicht relevant und im Studienbericht dargestellt
Baseline-BMI	Dichotom (%)	<25; ≥25	Ausreichend durch andere Kategorisierung und Studienbericht dargestellt
Gewicht	Kategorial (%)	≤70 kg; >70–≤80 kg; >80–≤90 kg; >90 kg	Durch BMI-Kategorien und im Studienbericht dargestellt
Gewicht	Kategorial (%)	≤50 kg; >50–≤70 kg; >70–≤90 kg; >90 kg	Durch BMI-Kategorien und im Studienbericht dargestellt
Nierenfunktion (eCcr, Cockcroft Gault Formel)	Kategorial (%)	≥90; 60–<90; 30–<60; <30 ml/min	Durch eGFR-Kategorien und im Studienbericht dargestellt
Blutdruck-Kontrolle[1]	Dichotom (%)	Ja/Nein	Keine Relevanz für primären Endpunkt
Hypertonie in Vorgeschichte[1]	Dichotom (%)	Ja/Nein	Keine Relevanz für primären Endpunkt
HOMA-IR	Kategorial (%)	≤4; >4–≤5,5; >5,5–≤8,5; >8,5 mU/l x mmol/l	Keine Praxisrelevanz, im Studienbericht dargestellt
HOMA-IS	Kategorial (%)	≤25; >25–≤40; >40–≤70; >70 mU/mmol	Keine Praxisrelevanz, im Studienbericht dargestellt
Proinsulin / Insulin-Verhältnis	Kategorial (%)	≤0,1; >0,1–≤0,15; >0,15–≤0,25; >0,25	Keine Praxisrelevanz, im Studienbericht dargestellt
Metformin-Posologie	Dichotom (%)	850 mg bid; 1000 mg bid	Nur relevant für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin, keine Relevanz für die Monosubstanz Empagliflozin
LADA	Dichotom (%)	Ja/Nein	Keine Praxisrelevanz, im Studienbericht dargestellt

bid: zweimal täglich; BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, HOMA: Homöostase-Index; IR: Insulin-Resistenz; IS: Insulin-Sekretion

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen	Begründung für Nicht-Darstellung
[1]Subgruppenanalysen nach Blutdruck-Kontrolle und Hypertonie in Vorgeschichte nur für die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck präspezifiziert			

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen von Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Für kategoriale Variablen werden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test für Heterogenität (I^2-Statistik) berechnet. Subgruppenanalysen werden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt. Für die I^2-Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität [>50 % indiziert erhebliche Heterogenität (Higgins und Green 2008)]. Im vorliegenden Dossier wird die I^2-Statistik lediglich zu Informationszwecken dargestellt. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen.

Ein p-Wert ≥0,05 und <0,20 im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert <0,05 kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (IQWiG 2015). Falls kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Für indirekte Vergleiche werden die p-Werte der Interaktionstests der Einzelstudien nebeneinander dargestellt. Falls bei beiden Studien ein Hinweis oder in mindestens einer Studie ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung bei dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird eine nach Subgruppen getrennte Analyse der indirekten Vergleiche präsentiert.

Hinsichtlich der Interpretation der Subgruppenanalysen ist der Aspekt der Multiplizität des Testens zu bedenken; bei etwa 20 % der Interaktionstests sind p-Werte von <0,20 zufallsbedingt selbst dann zu erwarten, wenn in Wahrheit keine Effektmodifikation vorliegt. In vielen statistischen Untersuchungen würde man dieser Erhöhung des alpha-Fehlers (falsch positive Aussage) durch geeignete Maßnahmen begegnen, um für multiples Testen zu adjustieren. Dies ist jedoch bei der hier vorliegenden Fragestellung nicht angebracht, da den meisten dieser Methoden gemeinsam ist, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der beta-Fehler (tatsächliche Unterschiede werden nicht erkannt) erhöht und kaum mehr Hinweise auf Effektmodifikatoren abgeleitet werden würden. Aus der somit inhärent großen Irrtumswahrscheinlichkeit (falsch positive Aussage) ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen mit Bedacht und nicht in konfirmatorischem Sinne zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[10]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“ [11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“ [12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“ [13], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[15].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[10] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.
[13] Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.
[14] B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[15] 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.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin liegt die direkt vergleichende Studie 1245.28 vor. Die Fachinformation von Empagliflozin sieht initial eine Behandlung mit der Dosierung von 10 mg vor. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (EMA 2015).

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden für das Dossier vier indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin berechnet. Für den Indirekten Vergleich I wurde die längste verfügbare Studiendauer (Studie 1245.23/1245.31: 76 Wochen, Studie 1245.28: 104 Wochen[16], Studie 1275.1: 52 Wochen) und für den Indirekten Vergleich II Daten über 52 Wochen herangezogen. Für den Indirekten Vergleich I wurde eine kombinierte Analyse für die Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 über 76 bzw. 52 Wochen durchgeführt. Hierfür wurden in Cochrane Review Manager 5.2 die Effektschätzer und Konfidenzintervalle beider Studien mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt und die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf

[16] Für Studie 1245.28 wurde eine Studiendauer von 104 Wochen (Datenschnittpunkt für den primären Endpunkt) herangezogen. Zum Zeitpunkt der Berechnung der indirekten Vergleiche stellte diese bereits die längste Studiendauer aller verwendeten Studien dar. Außerdem zeigen die bereits länger verfügbaren Daten über bis zu 104 Wochen sowie die EMPA-REG OUTCOME®-Studie konsistente Effekte zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg bzgl. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Dosierungen. Daher wurden die 4-Jahresdaten nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) geprüft. Ein Hinweis bzw. ein Beleg auf Heterogenität lag bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 bzw. einem p-Wert <0,05 vor. Die statistische Auswertung der kombinierten Analyse erfolgte auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

- Indirekter Vergleich I: Studien 1245.23/1245.31+1275.1 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. 1218.20 (über 52 Wochen).
- Indirekter Vergleich III: Studie 1275.1 vs. 1245.28 (über 52 Wochen/104 Wochen)
- Indirekter Vergleich IV: Studie 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (über 76 Wochen/104 Wochen).

Da der Indirekte Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 (über 76 und 52 Wochen) die in den Indirekten Vergleichen III und IV verwendeten Einzelstudien abdeckt, werden standardmäßig nur die Indirekten Vergleiche I und II in Modul 4 präsentiert, während die Indirekten Vergleiche III und IV in Modul 5 zur Verfügung gestellt werden. Nur wenn die kombinierte Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest <0,2) aufweist, werden zusätzlich noch die Indirekten Vergleiche III und IV für den jeweiligen Endpunkt in Modul 4 präsentiert.

Indirekter Vergleich I

Für den Indirekten Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurden zunächst die gepoolten Schätzer Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin aus den beiden Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 abgeleitet und anschließend mit dem Schätzer Glimepirid+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin der Studie 1245.28 verglichen. Die Studie 1275.1 vergleicht u.a. Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Für den Indirekten Vergleich I wurden Daten über die längste verfügbare Studiendauer (Studie 1245.23/1245.31: 76 Wochen, Studie 1245.28: 104 Wochen, Studie 1275.1: 52 Wochen) verwendet.

Indirekter Vergleich II

Der Indirekte Vergleich II von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1218.20 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht u.a. Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1218.20 vergleicht Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Um eine vergleichbare Studiendauer für den indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurden Daten nach 52 Wochen der Studie 1218.20 ausgewertet und für den indirekten Vergleich verwendet.

Indirekter Vergleich III

Der Indirekte Vergleich III von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht u.a. Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.

Indirekter Vergleich IV

Der Indirekte Vergleich IV von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studie 1245.23/1245.31 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 76 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.

Die Wahl der beiden Brückenkomparatoren ergibt sich aus der Studienlage zu Empagliflozin und der zugehörigen Studiendauer (siehe auch Tabelle 4-1). Im Rahmen der Literaturrecherche zu Studien mit der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin wurden keine weiteren Studien identifiziert, die aufgrund der untersuchten Studienarme, Endpunkte und Studiendauer für einen indirekten Vergleich über andere Brückenkomparatoren, wie etwa Placebo+Metformin geeignet wären. Die Gründe für den Ausschluss der Studien sind in Anhang 4-C2 und Anhang 4-D2 dargestellt.

Die indirekten Vergleiche wurden nach der Bucher-Methode gerechnet (Bucher et al. 1997). Dazu wurden anhand der absoluten Patientenzahlen RR, OR und RD und die jeweiligen 95 %-KI auf folgender Grundlage berechnet:

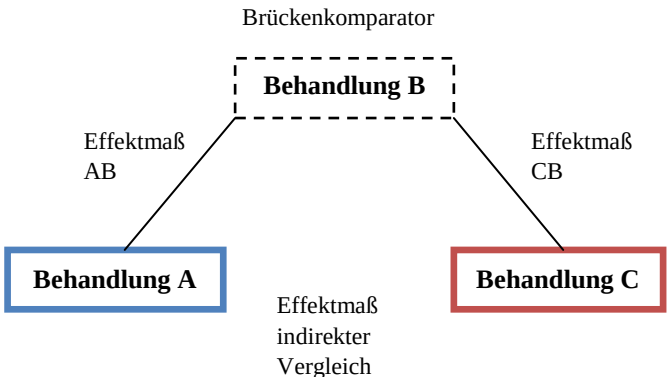


Abbildung 4-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode.

RR:

- $\ln RR_{ind} = \ln RR_{AB} - \ln RR_{CB}$

- $Var(\ln RR_{ind}) = Var(\ln RR_{AB}) + Var(\ln RR_{CB})$
- Das 95 %-KI berechnet sich als $\ln RR_{ind} \pm 1{,}96 * (Var[\ln RR_{ind}])^{0,5}$

OR:

- $\ln OR_{ind} = \ln OR_{AB} - \ln OR_{CB}$
- $Var(\ln OR_{ind}) = Var(\ln OR_{AB}) + Var(\ln OR_{CB})$
- Das 95 %-KI berechnet sich als $\ln OR_{ind} \pm 1{,}96 * (Var[\ln OR_{ind}])^{0,5}$

RD:

- $RD_{ind} = RD_{AB} - RD_{CB}$
- $Var(RD_{ind}) = Var(RD_{AB}) + Var(RD_{CB})$
- Das 95 %-KI berechnet sich als $RD_{ind} \pm 1{,}96 * (Var[RD_{ind}])^{0,5}$

MWD wurden wie RD behandelt.

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Alle vier angeführten indirekten Vergleiche basieren auf Studien von Boehringer Ingelheim, die in Planung, Studiendauer, Ein- und Ausschlusskriterien und damit in der Studienpopulation sowie der untersuchten Endpunkte sehr ähnlich sind und in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2). Aus diesem Grund wird eine für den indirekten Vergleich hinreichende klinische Homogenität der Studien als gegeben erachtet. Die Homogenität der Studien erlaubt eine valide Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für alle Endpunkte sowie die erforderlichen Subgruppen.

Diese Vorgehensweise entspricht den Allgemeinen Methoden des IQWiG für adjustierte indirekte Vergleiche (IQWiG 2015). Gemäß IQWiG-Methoden muss bei indirekten Vergleichen eine ausreichende Konsistenz der in den einzelnen Studien geschätzten Effekte gegeben sein. Darüber hinaus ist eine wesentliche Voraussetzung, dass der indirekte Vergleich auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf z. B. einzelne Endpunkte.

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche werden getrennt für jeden Endpunkt in einer Tabelle „Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche“ innerhalb des jeweiligen Abschnittes von 4.3.2.1.3.1 und darüber hinaus zusammenfassend in Tabelle 4-287 dargestellt.

Boehringer Ingelheim interpretiert die als Primäranalyse im Modul 4 dargestellten indirekten Vergleiche für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin

gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin als gleichwertig zum direkten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

Für die indirekten Vergleiche wurden Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Datenschnittpunkten (Studiendauern) durchgeführt (Tabelle 4-H).

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)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbe-zeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin qd 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg Placebo qd Offener Metformin bid Arm 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd Offener Sitagliptin qd Arm 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.12	ja	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 50 mg Als Monotherapie
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Sitagliptin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.22	nein	zurückgezogen vor Einschluss von Patienten	52 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Sitagliptin qd 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Placebo qd Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg ±Metformin Sitagliptin qd 100 mg Open-Label Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin qd 1000–2000 mg Open-Label
1245.25	ja	abgeschlossen	Erforderliche Anzahl an kardio-vaskulären Ereignissen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			war nach einer medianen Beobachtungs-dauer von 3,1 Jahren erreicht	Als Monotherapie oder Zusatz-therapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (208 Wochen) abgeschlossen	104 Wochen +104 Wochen Extension	Empagliflozin qd 25 mg Glimepirid qd 1–4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatz-therapie zu Metformin
1245.31	ja	abgeschlossen	76 Wochen Extension	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Sitagliptin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatz-therapie zu Metformin ± Sulfo-nylharnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Basal-insulin ±Metformin ±Sulfonyl-harnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zur vorbe-stehenden Therapie

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen+ 40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd 40 Wochen: Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.39	nein	laufend	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Als Monotherapie oder Zusatz-therapie zu Metformin
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid qd 25 mg Torasemid qd 5 mg Open-Label, jeweils allein und in Kombinationen als Cross-over
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Kombina-tionstherapie mit maximal zwei OAD
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder in Kombi-nation mit vorbestehender Thera-pie
1245.49	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen Injektionen Insulin ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1245.94	nein	laufend	156 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.98	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg (steigerbar auf 25 mg) Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.101	nein	laufend	6 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Placebo Als Mono- oder Zweifachtherapie
1245.105	nein	laufend	30 Tage	Empagliflozin qd 25 mg (+Linagliptin) Empagliflozin qd 25 mg (+Placebo) Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.106	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu GLP-1-RA
1245.107	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin
1275.9	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo jeweils+Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin 5 mg qd eingestellt waren
1275.10	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd 5 mg oder Placebo qd jeweils+ Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	nein	laufend	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	Substudie 1: FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd) Substudie 2: FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	nein	laufend	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg /

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Empagliflozin 10 mg vs. Lina-gliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) Als Zweifachtherapie
1276.1	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd Metformin bid 500 mg 1000 mg Empagliflozin+ Metformin 5 mg+500/1.000 mg bid 12,5 mg+500/1.000 mg bid Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd 5 mg bid 12,5 mg bid Placebo qd und bid Als Zusatztherapie zu Metformin
bid: zweimal täglich; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; qd: einmal täglich				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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 4-1 entsprechen dem Stand vom 08.12.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.12	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.19	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht).
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie).
1245.22	Studie wurde zurückgezogen bevor Patienten eingeschlossen wurden.
1245.24	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Sitagliptin).
1245.25	Kriterium E1 Population nicht ausreichend erfüllt[1].
1245.29	Studie noch nicht abgeschlossen.
1245.33	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.35	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.36	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).
1245.38	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (behandlungsnaive und vorbehandelte Patienten eingeschlossen).
1245.39	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
1245.42	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.44	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.48	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.49	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.52	Kriterium A3 erfüllt (nicht-kontrollierte Studie).
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.94	Kriterium E5 nicht erfüllt (kein RCT)
1245.98	Kriterium E3 nicht erfüllt (keine Vergleichsintervention)
1245.101	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.105	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.106	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.107	Studie noch nicht abgeschlossen
1275.1	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Linagliptin oder Kombination von Empagliflozin+Linagliptin).
1275.9	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1275.10	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1275.13	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Empagliflozin und Linagliptin)
1275.19	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Linagliptin und Empagliflozin)
1276.1	Kriterium E1 nicht erfüllt (behandlungsnaive Patienten).
1276.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1: In dieser Studie ist das Kriterium E1 nicht ausreichend erfüllt. Aufgrund der Bedeutung dieser Studie wird diese in Modul 4D 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.

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

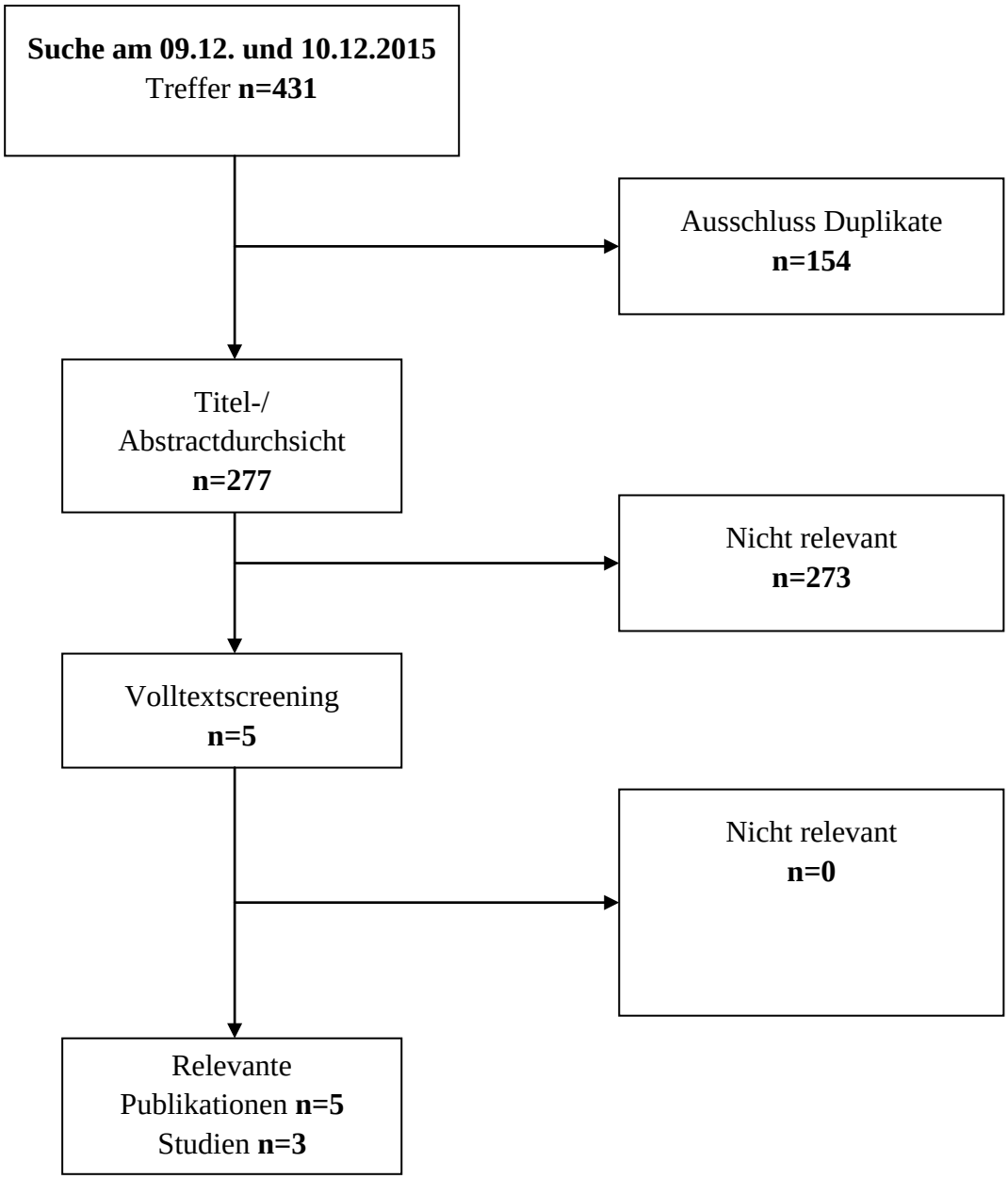


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 09.12.2015 und 10.12.2015 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin ergab 431 Treffer, von denen 154 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 277 Treffer wurden bis auf fünf in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die im Volltext gesichteten Publikationen über die Studien 1245.23, 1245.31 und 1245.28 wurden als relevant erachtet (Anonymous 2014; Häring et al. 2014; Merker et al. 2014; Merker et al. 2015; Ridderstrale et al. 2014a).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
1245.23	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2010, 2014a) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2011)	ja	ja (Häring et al. 2014)
1245.31	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2013)	ja	ja (Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
1245.28	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2010a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	ja	ja (Anonymous 2014; Ridderstrale et al. 2014a)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über			

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])
Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Die Studie 1245.23 ist eine Placebo-kontrollierte Studie, die Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin untersuchte; zudem untersuchte sie auch die Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, worauf im Modul 4C eingegangen wird. In der Verlängerungs-Studie 1245.31 wurden die eingeschlossenen Studienteilnehmer weitere 52 Wochen behandelt. Die Studien werden gemeinsam als Studie 1245.23/1245.31 betrachtet. Gemäß Einschlusskriterium E3 Vergleichsintervention ist diese Placebo-kontrollierte Studie für die Darstellung des Zusatznutzens mit einem direkten Vergleich von Empagliflozin+Metformin vs. der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin nicht geeignet, wird aber für den medizinischen Nutzen aufgeführt, da es sich um eine Zulassungsstudie handelt.

Die Studie 1245.28 ist eine aktivkontrollierte Studie über 104 Wochen (+104 Studien-verlängerung), die Empagliflozin 25 mg+Metformin gegen die ZVT Glimepirid+Metformin vergleicht. Somit ist ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT durch die Studie möglich und für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT geeignet.

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

Die Recherchen zu Tabelle 4-3 wurden am 16.12.2015 und 18.12.2015 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 131 Treffer. Die drei eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31 und 1245.28 wurden in 13 Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 118 Registereinträge.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-4: 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)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
1245.23/ 1245.31	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014b)	ja (Clinicaltrials.gov 2010, 2014a, 2014b) (EU-CTR 2012, 2013a) (Pharmnet.Bund 2011, 2013) (WHO ICTRP 2012, 2013b, 2015b)	ja (Häring et al. 2014; Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1245.28	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d)	ja (Clinicaltrials.gov 2015b) (EU-CTR 2010a) (WHO ICTRP 2015a)	ja (Anonymous 2014; Ridderstrale et al. 2014a)

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

Weitere relevante Studien mit den möglichen Kombinationspartnern zu Empagliflozin Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer oder GLP-1-RA konnten nicht identifiziert werden.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
1245.23/ 1245.31	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin mit Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.307 Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin (n=217, TS[1]: 217) Empagliflozin 25 mg +Metformin (n=214; TS[1]: 213) Placebo+Metformin (n=207; TS[1]: 207) (In Studie 1245.31 weitere Substudien, die hier nicht dargestellt werden)	In Studie 1245.23: Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche In der Verlänge-rungs-Studie 1245.31: Behandlung: mindestens 52 Wochen	In Studie 1245.23: Multinational: 148 Zentren in 12 Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA 07/2010–02/2012 In Studie 1245.31: 02/2011–05/2013	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 UE während 24 bzw. 76 Wochen UE von besonderem Interesse während 24 bzw. 76 Wochen[2] SUE während 24 bzw. 76 Wochen Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE während 24 bzw. 76 Wochen Hypoglykämien während 24 bzw. 76 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 3, 4, 53; (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 3, 4, 70						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
1245.28	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinatonal	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin ±Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.549 Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=769; TS[1]: 765) Glimepirid 1–4 mg+Metformin (n=780; TS[1]: 780)	Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Studienverlängerung: 104 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Multinational: 181 Zentren in 23 Ländern: Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2010 - 08/2013 (104 Wochen) 08/2010–08/2015 (208 Wochen)	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 104 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 104 UE während 208 Wochen UE von besonderem Interesse während 208 Wochen[2] SUE während 208 Wochen Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE während 208 Wochen Hypoglykämien während 104 Wochen Weitere UE von besonderem Interesse während 208 Wochen[3]
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014a) S. 5, 8, 9						
BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PG: Plasmaglukose ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus;						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: UE von besonderem Interesse umfassen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse. 3: Auf Basis des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (G-BA 2015) wurden post-hoc „Weitere UE von besonderem Interesse“ (Verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumoren, Hypersensitivität, venoembolische und thrombotische Ereignisse sowie diabetische Ketoazidose) definiert.						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Empagliflozin	Vergleichsintervention	Vorbehandlung
Placebo-kontrolliert			
1245.23/ 1245.31	Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg qd oder 25 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zweifachtherapie: Placebo qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten
Aktivkontrolliert			
1245.28	Empagliflozin 25 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1–4 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
qd: einmal täglich			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht n (%)	BMI (kg/m²) MW (SD)	Hüftumfang (cm) MW (SD)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	55,5 (9,9)	w: 92 (42,4) m: 125 (57,6)	29,12 (5,48)	99,1 (13,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	55,6 (10,2)	w: 93 (43,7) m: 120 (56,3)	29,72 (5,72)	100,0 (14,5)
Placebo+Metformin	207	56,0 (9,7)	w: 91 (44,0) m: 116 (56,0)	28,70 (5,22)	99,3 (12,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391, 392, 396					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	56,2 (10,3)	w: 333 (43,5) m: 432 (56,5)	29,95 (5,28)	101,8 (13,3)
Glimepirid+Metformin	780	55,7 (10,4)	w: 359 (46,0) m: 421 (54,0)	30,27 (5,30)	101,7 (13,2)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 121					
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**schwarz/afroame-rikanisch**	**andere**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	112 (51,6)	99 (45,6)	4 (1,8)	2 (0,9)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	113 (53,1)	98 (46,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Placebo+Metformin	207	113 (54,6)	92 (44,4)	2 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	498 (65,1)	254 (33,2)	12 (1,6)	1 (0,1)
Glimepirid+Metformin	780	519 (66,5)	253 (32,4)	8 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 121					
FAS: Full Analysis Set FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika**	**Asien**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	66 (30,4)	49 (22,6)	10 (4,6)	92 (42,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	65 (30,5)	49 (23,0)	9 (4,2)	90 (42,3)
Placebo+Metformin	207	62 (30,0)	47 (22,7)	9 (4,3)	89 (43,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	317 (41,4)	97 (12,7)	136 (17,8)	215 (28,1)
Glimepirid+Metformin	780	322 (41,3)	99 (12,7)	140 (17,9)	219 (28,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 121					
FAS: Full Analysis Set FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≤1 Jahr**	**>1–5 Jahre**	**>5–10 Jahre**	**>10 Jahre**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	20 (9,2)	78 (35,9)	68 (31,3)	51 (23,5)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	19 (8,9)	69 (32,4)	74 (34,7)	51 (23,9)
Placebo+Metformin	207	19 (9,2)	83 (40,1)	65 (31,4)	40 (19,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391, 393					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	79 (10,3)	341 (44,6)	214 (28,0)	131 (17,1)
Glimepirid+Metformin	780	93 (11,9)	336 (43,1)	211 (27,1)	140 (17,9)
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
FAS: Full Analysis Set FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Patienten mit HbA1c n (%)		
Behandlungsgruppe	**N**	**HbA1c (%) MW (SD)**	**<8,5 %**	**≥8,5 %**	**NPG (mg/dl) MW (SD)**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7,94 (0,79)	160 (73,7)	57 (26,3)	154,6 (35,4)[a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	7,86 (0,87)	165 (77,5)	48 (22,5)	149,4 (30,7)
Placebo+Metformin	207	7,90 (0,88)	157 (75,8)	50 (24,2)	156,0 (32,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 395					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,81)	584 (76,3)	181 (23,7)	150,0 (32,0)
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,86)	589 (75,5)	191 (24,5)	149,8 (35,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; SD: Standardabweichung a: N=216 FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	SBP (mmHg) MW (SD)	DBP (mmHg) MW (SD)	Patienten mit SBP/DBP <130/<80 mmHg n (%)	Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	129,6 (14,1)	79,6 (8,0)	75 (34,6)	124 (57,1)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	130,0 (15,1)	78,4 (8,4)	75 (35,2)	124 (58,2)
Placebo+Metformin	207	128,6 (14,7)	78,1 (7,9)	71 (34,3)	107 (51,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 392, 396, 397					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	133,4 (15,9)	79,5 (9,6)	244 (31,9)	479 (62,6)
Glimepirid+Metformin	780	133,5 (16,0)	79,4 (9,2)	242 (31,0)	471 (60,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	N	≥90 n (%)	60–<90 n (%)	30–<60 n (%)	<30 n (%)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	96 (44,2)	112 (51,6)	9 (4,1)	0 (0,0)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	91 (42,7)	108 (50,7)	14 (6,6)	0 (0,0)
Placebo+Metformin	207	95 (45,9)	100 (48,3)	12 (5,8)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 393					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	313 (40,9)	439 (57,4)	13 (1,7)	0 (0,0)
Glimepirid+Metformin	780	318 (40,8)	440 (56,4)	22 (2,8)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 121					

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≥90 n (%)**	**60–<90 n (%)**	**30–<60 n (%)**	**<30 n (%)**

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studie 1245.23/1245.31

Design

Die Studie 1245.23 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2012c). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung erfolgte als Zusatztherapie zu Metformin (≥1.500 mg/d oder maximal tolerierte Dosis) oder zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.307 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg : Empagliflozin 25 mg : Placebo) randomisiert. Davon hatten 638 Patienten Metformin als Hintergrundtherapie. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening und der geografischen Region. Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase. Im darauffolgenden 24-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten mit der Hintergrundtherapie Metformin täglich 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin; Patienten der Kontrollgruppe erhielten einmal täglich Placebo. Metformin wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie es bereits vor Studienbeginn eingenommen wurde. Der randomisierten 24-wöchigen Behandlung mit Studienmedikation folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Absetzen der

Studienmedikation aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen.

Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, und für zentrale sekundäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Hispanics/non-Hispanics, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), Homöostase-Index (HOMA)-Insulinresistenz (IR) (nur für den primären Endpunkt), HOMA-Insulinsekretion (IS) (nur für den primären Endpunkt) und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt).

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach geografischer Region, Grad der Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Die Studie 1245.31 ist eine multizentrische, multinationale Studie, in die Teilnehmer der Studien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 unter Beibehaltung der Verblindung und der in der jeweiligen Studie erhaltenen Studienmedikation eingeschlossen wurden (Boehringer Ingelheim 2014b). Von dieser Gesamtgruppe werden hier nur die Personen betrachtet, die in der Studie 1245.23 mit der Hintergrundtherapie Metformin in eine der Gruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo eingeschlossen waren. In dieser Studie wurden die Teilnehmer weitere 52 Wochen behandelt, so dass sich eine Gesamtstudiendauer von bis zu 76 Wochen ergibt.

Studienpopulation

In die Studie 1245.23 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI $\leq$45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2012c). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % (in Deutschland zwischen 7,0 % und 9,0 %) aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankungen oder unkontrollierte Hyperglykämie nach nächtlichem Fasten während der Run-in-Phase.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind alle drei Behandlungsarme mit Metformin als Hintergrundtherapie sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin / Empagliflozin 25 mg+Metformin / Placebo+Metformin bei 55,5 / 55,6 / 56,0 Jahren. Männlichen Geschlechts waren 57,6 % / 56,3 % / 56,0 %. Der Hüftumfang lag bei 99,1 / 100,0 / 99,3 cm und der durchschnittliche BMI bei 29,12 / 29,72 / 28,70 kg/m² (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die drei Behandlungsarme vergleichbar

(Tabelle 4-10). Insgesamt hatten 31,3 % / 34,7 % / 31,4 % der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 23,5 % / 23,9 % / 19,3 % vor über 10 Jahren. Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 154,6 / 149,4 / 156,0 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 7,94 % / 7,86 % / 7,90 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in allen Behandlungsarmen größer (73,7 % / 77,5 % / 75,8 %) als der mit einem HbA1c-Wert ≥8,5 % (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt (in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar). Eine Hypertonie in der Vorgeschichte hatten 57,1 % / 58,2 % / 51,7 % der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (51,6 % / 50,7 % / 48,3 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei Behandlungsarmen bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden für die Auswertung einbezogen und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014b): Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten mit Metformin als Hintergrundtherapie (N=970). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=638). Das Treated Set (TS) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=637). Dieses entspricht dem Full Analysis Set (FAS) (N=637). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die in Studie 1245.23 mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters±sieben Tage der letzten on-Treatment-Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten on-Treatment-Visite aufweisen (N=580), für Studie 1245.31 mussten die Patienten mindestens 526 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, die letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters für Woche 76 liegen und eine Messung des HbA1c bei der Visite zu Woche 76 aufweisen (N=417). Das Per-Protocol Set (PPS) bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung aufwiesen (N=580). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle PPS-Patienten umfasst, die mindestens 161 Tage der Behandlung abschlossen (N=549).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war Last Observation Carried Forward (LOCF), welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d. h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Werte (Observed Cases [OC]) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Studie 1245.28

Design

Die Studie 1245.28 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2014a). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Glimepirid (1–4 mg, einmal täglich) untersucht. Die Behandlung erfolgte in Kombination mit Metformin (≥1.500 mg/d oder die maximal tolerierte Dosis) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.549 Patienten in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Empagliflozin : Glimepirid) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening (eGFR <90 ml/min/1,73 m², eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien).

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase. Im darauffolgenden 104-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten der Empagliflozin+Metformin-Gruppe täglich 25 mg Empagliflozin und ein Glimepirid-Placebo. Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe erhielten täglich 1–4 mg Glimepirid und ein Empagliflozin-Placebo. Die Dosierung von Glimepirid sollte im Fall einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle (NPG >110 mg/dl) in vierwöchentlichen Abständen erhöht werden, wenn nach Ermessen des Prüfarztes kein Hypoglykämie-Risiko bestand. Der randomisierten 104-wöchigen Studienperiode mit Behandlung folgten ein Verlängerungszeitraum mit nochmals 104-wöchiger Behandlungsdauer und eine vierwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 und 104 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen der NPG, des Körpergewichts und des Blutdrucks. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für wesentliche sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Hispanics/non-Hispanics, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt) und Patienten mit verzögert auftretendem, autoimmun-bedingtem Diabetes (LADA).

Die statistische Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region und Grad der Nierenfunktion. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell entweder mit ANCOVA analysiert oder

anhand der logistischen Regression untersucht. Alle weiteren Endpunkte wurden explorativ betrachtet. Gemäß dem Studienprotokoll fand die Primäranalyse der Studie 1245.28 nach 104 Wochen, d. h. vor der zweijährigen Erweiterungsphase, statt. Zu diesem Zeitpunkt nahmen noch mehr als 75 % der ursprünglich randomisierten Patienten an der Studie teil und knapp 70 % (63 % nach 4 Jahren) wurden noch mit der Studienmedikation behandelt. An der zweijährigen Erweiterungsphase nahmen dann jedoch aus behördlichen Gründen nicht mehr alle Länder teil (z. B. Indien). Die Interpretation der Wirksamkeitsparameter (einschließlich Hypoglykämien) basiert daher wie im Studienprotokoll vorgesehen auf dem Analysezeitpunkt nach 104 Wochen.

Zur Interpretation der Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter wird dagegen der gesamte Studienzeitraum einschließlich der zweijährigen Erweiterungsphase herangezogen. Somit wird die gesamte Studiendauer bzw. Expositionsdauer der Studienmedikation berücksichtigt (Gesamtexposition: 2.465 Patientenjahre (Empagliflozin) bzw. 2.403 Patientenjahre (Glimepirid) nach 208 Wochen gegenüber 1.464 Patientenjahren (Empagliflozin) bzw. 1.478 Patientenjahren (Glimepirid) nach 104 Wochen).

Studienpopulation

In der Studie 1245.28 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2014a). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten, Lebererkrankungen oder eingeschränkte Nierenfunktion während der Run-in-Phase sowie Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA).

In Bezug auf demografische Charakteristika gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin / Glimepirid+Metformin bei 56,2 / 55,7 Jahren und 56,5 % / 54,0 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 101,8 / 101,7 cm und der durchschnittliche BMI bei 29,95 / 30,27 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Hinsichtlich der sozio-demografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Am häufigsten erfolgte die Diagnose des T2DM bei den Patienten vor 1 bis 5 Jahr/en (44,6 % / 43,1 %). Insgesamt hatten 28,0 % / 27,1 % der Patienten die Diabetesdiagnose vor über 5 bis 10 Jahren erhalten und 17,1 % / 17,9 % vor über 10 Jahren (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 150,0 / 149,8 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen 7,92 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <8,5 % war in beiden Behandlungsarmen größer (76,3 % / 75,5 %) als der mit einem HbA1c-Wert ≥8,5 % (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt, wobei es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab. Eine Vorgeschichte mit

Hypertonie hatten 62,6 % / 60,4 % der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (57,4 % / 56,4 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der zwei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den zwei Behandlungsarmen bei Baseline vergleichbar, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie einbezogen und wie folgt definiert: Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=2.637). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=1.549). Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=1.545). Dieses entspricht dem FAS (N=1.545), allerdings musste bei den Patienten im FAS zusätzlich ein Baseline-HbA1c-Wert vorhanden sein. Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die für die 104-Wochen-Analyse mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben (N=1.300) bzw. für für die 208-Wochen-Analyse mindestens 1.411 Tage der Behandlung abgeschlossen haben. Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen (N=1.292). Das PPS-Completers Set bildet eine weitere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die für die 104-Wochen-Analyse mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=1.174) bzw. für die 208-Wochen-Analyse mindestens 1.411 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen.

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Die primäre Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d. h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Werte (OC) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	ja	ja	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Es handelt sich bei Studie 1245.23 um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit einer Dauer von 24 Wochen. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems interactive Voice and Web response (IXRS). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30–<60 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

In der Studie 1245.31 wurden unter anderem die Teilnehmer der Studie 1245.23 eingeschlossen. Für die Teilnehmer der Studie wurde die in der ursprünglichen Studie randomisierte Therapie für weitere 52 Wochen fortgeführt, so dass sich eine Gesamtbeobachtungsdauer von bis zu 76 Wochen ergibt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgte in der Vorläuferstudie. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht ausgeschlossen werden, da mit längerer Expositionsdauer das Risiko für unerwünschte Ereignisse steigt. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Die gesamte durchschnittliche Studienmedikationsdauer betrug 488

(Placebo+Metformin), 574 (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 525 (Empagliflozin 25 mg+Metformin) Tage.

Trotz dieses Aspekts wird das Verzerrungspotential der Studie 1245.23/1245.31 als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

Es handelt sich bei Studie 1245.28 um eine doppelt verblindete, randomisierte, aktivkontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m², <90 ml/min/1,73 m²) und geografischer Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I)

Studie	Veränderung im HbA1c	Gewichts-veränderung	Blutdruckänderung	Gesamtrate UE
1245.23/ 1245.31	ja	ja	ja	ja
1245.28	ja	ja	ja	ja
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse				

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II)

Studie	UE von besonderem Interesse[1]	Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	SUE	Hypoglykämien	Weitere UE von besonderem Interesse[2]
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja	nein
1245.28	ja	ja	ja	ja	ja

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: UE von besonderem Interesse umfassen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse und werden im Abschnitt Gesamtrate UE dargestellt (4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.2.4).

2: Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ wurden post-hoc auf Basis des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (G-BA 2015) definiert und beinhalten die Endpunkte verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, venoembolische und thrombotische Ereignisse sowie diabetische Ketoazidose.

Bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten werden die 95 %-KI angegeben. Zusätzlich wurden auch p-Werte berechnet, die in den entsprechenden Anhängen zu finden sind (Boehringer Ingelheim 2014c, 2015j).

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
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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

4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von Baseline bis Woche 76 (formal [post hoc] definierter primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Erreichung HbA1c-Zielwert <7 % nach 76 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 53, 84, 85 70, 107	
1245.28	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von Baseline bis Woche 104 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % nach 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 47, 73, 91	

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward; NCF: Non-Completers Considered Failure
1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).
2: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 6, 12, 18, 24, 41, 52, 64 und 76 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 76 wurde in Studie 1245.31 post hoc als primärer

Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben zum Screening und zu den Visiten in den Wochen 1, 4, 12, 28, 40, 52, 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, 156, 169, 182, 195 und 208 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 104 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend 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.

Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 bzw. 104 und 208

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 bzw. 104 und 208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		HbA1c (%) bei Baseline	HbA1c (%) bei Studienende	Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)
Behandlungsgruppe	**N**	**MW (SE)**	**MW[2] (SE)**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE), [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7,94 (0,05)	7,28 (0,05)	-0,62 (0,05)	-0,61 (0,07), [-0,75; -0,46]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	7,86 (0,06)	7,16 (0,05)	-0,74 (0,05)	-0,73 (0,07), [-0,88; -0,58]
Placebo+Metformin	207	7,90 (0,06)	7,89 (0,05)	-0,01 (0,05)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 47					
1245.28					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04), [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,03)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5					
1245.28					
Woche 208 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,51 (0,03)	-0,41 (0,03)	-0,07 (0,05), [-0,17; 0,03]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,58 (0,03)	-0,34 (0,03)	
(Boehringer Ingelheim 2015i) S. 48					

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustiert nach Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % bei Studienende (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) (FAS [NCF]-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % bei Studienende n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	199	44 (22,1)	2,91 [1,58; 5,36]	2,39 [1,42; 4,04]	12,87 [5,75; 20,00]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	191	58 (30,4)	4,24 [2,34; 7,71]	3,29 [1,99; 5,43]	21,13 [13,38; 28,88]
Placebo+Metformin	184	17 (9,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 182, 183					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	690	232 (33,6)	1,19 [0,94; 1,51]	1,09 [0,94; 1,27]	2,71 [-2,17; 7,60]
Glimepirid+Metformin	715	221 (30,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 120, 121					
1245.28					
Woche 208 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	690	116 (16,8)	1,23 [0,91; 1,65]	1,15 [0,90; 1,46]	2,13 [-1,68; 5,94]
Glimepirid+Metformin	715	105 (14,7)			
(Boehringer Ingelheim 2015i) S. 163, 164					

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten;
FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Die Zweifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin resultierte in einer signifikant stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo+Metformin (Tabelle 4-19). Das Ergebnis der signifikanten HbA1c-Senkung bestätigte sich auch in der Responder-Analyse. Dort erreichten im Vergleich zu Placebo+Metformin signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin in der Zweifachtherapie einen HbA1c-Wert <7 % (Tabelle 4-20).

Studie 1245.28

Bei den mit Empagliflozin 25 mg+Metformin behandelten Patienten wurden in der Primäranalyse nach 104 Wochen signifikant stärkere Senkungen des HbA1c-Wertes beobachtet als bei Patienten, die mit der ZVT Glimepirid+Metformin behandelt wurden. In der explorativen Analyse nach 208 Wochen hatten Patienten der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe im Mittel numerisch niedrigere HbA1c-Werte als Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe (Tabelle 4-19). In den Responder-Analysen zum HbA1c-Wert <7 % nach 104 Wochen und 208 Wochen war der Punktschätzer jeweils >1, also zugunsten von Empagliflozin 25 mg+ Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-20).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderungen

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 76 Wochen. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 519–645	
1245.28	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 kg/m² und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 und 208 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 790–1048	
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; NCF: Non-Completer Considered Failure 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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 Gewichtsveränderung 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 76 war als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt (FAS [LOCF]). Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, ermittelt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt (FAS [LOCF]). Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, ermittelt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Responder-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10 % (BMI >35 kg/m²)	**Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)**		
Behandlungsgruppe	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	95	26 (27,4)	7,04 [2,54; 19,52]	4,93 [1,98; 12,27]	21,81 [11,68; 31,95]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	89	17 (19,1)	3,97 [1,39; 11,34]	3,44 [1,33; 8,92]	13,55 [4,11; 22,98]
Placebo+Metformin	90	5 (5,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 521, 522					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	515	116 (22,5)	12,14 [6,74; 21,87]	9,50 [5,42; 16,63]	20,15 [16,33; 23,98]
Glimepirid+Metformin	548	13 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 792, 793					
1245.28					
Woche 208 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	515	90 (17,5)	8,92 [4,91; 16,19]	7,37 [4,17; 13,01]	15,10 [11,58; 18,62]
Glimepirid+Metformin	548	13 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 831, 832					

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten;

FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Patienten mit Empagliflozin+Metformin zeigten von Baseline bis Woche 76 eine signifikant höhere absolute Gewichtsreduktion als Patienten mit Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -1,93 kg; 95 %-KI [-2,52; -1,34]; Empagliflozin 25 mg: -2,19 kg; 95 %-KI [-2,79; -1,60]) (Boehringer Ingelheim 2015j).

Bezüglich der Responder-Analyse der Gewichtsveränderung konnte nach 76 Wochen mit Empagliflozin+Metformin ebenfalls ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo+Metformin gezeigt werden. Die Responder-Zielgröße wurde bei Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin signifikant häufiger erreicht (Tabelle 4-23).

Studie 1245.28

Im Gegensatz zur Gewichtszunahme unter Glimepirid+Metformin senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin das absolute Gewicht sowohl von Baseline bis Woche 104 als auch von Baseline bis Woche 208. Die adjustierte Mittelwertsdifferenz von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin betrug –4,46 kg; 95 %-KI [-4,81; -4,10]) (Boehringer Ingelheim 2014c) nach 104 Wochen bzw. −4,64 kg; 95 %-KI [−5,04; −4,25] (Boehringer Ingelheim 2015i) nach 208 Wochen.

Bei der Responder-Analyse zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen einen signifikanten Vorteil gegenüber Glimepirid+Metformin hinsichtlich einer Gewichtsreduktion >5 % (Baseline-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI >35 kg/m²). Die Analyse nach 208 Wochen bestätigte dieses Ergebnis (Tabelle 4-23).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutdruckänderungen

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2015j) S. 782	
1245.28	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 104 und 208 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317	
DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck 1: FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten; FAS (NCF-H): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 76 im SBP sowie im DBP war als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse wurde gemäß der ESH/ESC-Leitlinie (Mancia et al. 2013) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. Der SBP und DBP wurde zusammen mit der Pulsrate gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und die Werte in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung dieses Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 104 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hat. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit SBP/DBP Zielwert[2] n (%)**	**Odds Ratio[3] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	75	29 (38,7)	4,51 [1,88; 10,81]	3,14 [1,55; 6,38]	26,36 [12,75; 39,97]
Empagliflozin25 mg+Metformin	75	19 (25,3)	2,42 [0,98; 5,98]	2,06 [0,97; 4,39]	13,03 [0,35; 25,70]
Placebo+Metformin	65	8 (12,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 782, 783					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	521[4]	210 (40,3)	2,09 [1,60; 2,72]	1,63 [1,36; 1,95]	15,59 [10,02; 21,16]
Glimepirid+Metformin	538[4]	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317, 1318					
1245.28					
Woche 208 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	323[4]	60 (18,6)	2,77 [1,69; 4,55]	2,44 [1,57; 3,79]	10,95 [5,83; 16,08]
Glimepirid+Metformin	328[4]	25 (7,6)			
(Boehringer Ingelheim 2015i) S.1352, 1353					

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck

1: FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 526 Tagen (1245.23/1245.31) oder 683 Tagen für die 104-Wochen-Analyse bzw. 1.411 Tage für die 208-Wochen Analyse (1245.28) hatten;

FAS (NCF-H): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Zielwert: <140/<85 mmHg für Studie 1245.23/1245.31 und <140/<90 mmHg für Studie 1245.28

3: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

4: Zu Woche 104 beruhte die Anzahl der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline auf Angaben des Prüfarztes, zu Woche 208 wurde sie aus den Blutdruckwerten errechnet.

Studie 1245.23/1245.31

Insgesamt senkte Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen sowohl den SBP als auch den DBP signifikant stärker als Placebo+Metformin (adj. MWD: SBP: Empagliflozin 10 mg: -3,81 mmHg; 95 %-KI [-6,05; -1,57]; Empagliflozin 25 mg: -3,65 mmHg; 95 %-KI [-5,89; -1,40]; DBP: Empagliflozin 10 mg: -1,92 mmHg; 95 %-KI [-3,40; -0,45]; Empagliflozin 25 mg: -1,60 mmHg; 95 %-KI [-3,08; -0,12]) (Boehringer Ingelheim 2015j).

In der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe erreichten bei der Responder-Analyse nach 76 Wochen mehr Patienten, die einen unkontrollierten Blutdruck zu Baseline hatten, eine Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<85 mmHg im Vergleich zur Placebo+Metformin-Gruppe. Der Effekt war zwischen den beiden Empagliflozin-Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin) vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo+Metformin liegt ein signifikanter Unterschied für Empagliflozin 10 mg+Metformin vor (Tabelle 4-26).

Studie 1245.28

Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte von Baseline bis Woche 104 sowohl den SBP als auch den DBP signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95 %-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95 %-KI [-3,4; -1,9]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Auch von Baseline bis Woche 208 senkte Empagliflozin+Metformin sowohl den SBP als auch den DBP signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: SBP: -5,4 mmHg; 95 %-KI [-6,6; -4,1]; DBP: -2,5 mmHg; 95 %-KI [-3,3; -1,7]) (Boehringer Ingelheim 2015i).

Der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, die nach 104 Wochen einen SBP/DBP <140/<90 mmHg erreichten, war in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Die Analyse nach 208 Wochen bestätigte dieses Ergebnis (Tabelle 4-26).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 76 Wochen. TS-Population[1]. UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 90, 93, 106	
1245.28	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 104/208 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkts sowie tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) • Weitere UE von besonderem Interesse werden in 4.3.1.3.1.8 dargestellt.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74, 75, 98	
MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), Elektrokardiogramm (EKG), körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z.B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegs- und Genitalinfektionen haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1245.23/1245.31 war aufgrund der Dauer von 76 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial aller als UE bzw. im Rahmen der UE von besonderem Interesse dargestellten Ereignisse wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt war. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z. B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegs- und Genitalinfektionen haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1245.28 war nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial aller dargestellten UE bzw. UE von besonderem Interesse wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt war. Die Verzerrungspotenziale der dargestellten Ereignisse sind in Anhang 4-F detailliert bewertet.

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.

Gesamtrate UE

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit UE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	172 (79,3)	1,16 [0,73; 1,84]	1,03 [0,93; 1,14]	2,56 [-5,34; 10,46]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	148 (69,2)	0,68 [0,44; 1,06]	0,90 [0,80; 1,01]	-7,54 [-16,00; 0,92]
Placebo+Metformin	206	158 (76,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1220, 1221					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	661 (86,4)	1,01 [0,76; 1,35]	1,00 [0,96; 1,04]	0,12 [-3,30; 3,55]
Glimepirid+Metformin	780	673 (86,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2204, 2205					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	706 (92,3)	1,12 [0,78; 1,62]	1,01 [0,98; 1,04]	0,88 [-1,85; 3,61]
Glimepirid+Metformin	780	713 (91,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 2160, 2161					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Die Gesamtrate für die UE waren in beiden Empagliflozin+Metformin-Gruppen (10 mg und 25 mg) sowie in der Placebo+Metformin-Gruppe etwa gleich groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Empagliflozin+Metformin-Gruppen (10 mg bzw. 25 mg) und der Placebo+Metformin-Gruppe schließen (Tabelle 4-29).

Studie 1245.28

In beiden Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin wurden nach 208 Wochen ähnlich viele Patienten mit UE berichtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. Die Analyse zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferte vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 4-29).

Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegs-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	27 (12,4)	1,01 [0,57; 1,80]	0,99 [0,60; 1,63]	-0,18 [-6,49; 6,13]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	20 (9,3)	0,70 [0,38; 1,30]	0,74 [0,43; 1,28]	-3,28 [-9,26; 2,71]
Placebo+Metformin	206	26 (12,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3120; 3121					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	105 (13,7)	1,06 [0,79; 1,42]	1,05 [0,82; 1,35]	0,65 [-2,75; 4,05]
Glimepirid+Metformin	780	102 (13,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5919, 5920					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	152 (19,9)	1,29 [0,99; 1,67]	1,23 [0,99; 1,52]	3,72 [-0,11; 7,54]
Glimepirid+Metformin	780	126 (16,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5853, 5854					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Sowohl mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin als auch mit Placebo+Metformin wurde eine vergleichbare Zahl von Patienten mit Harnwegsinfektionen identifiziert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin (Tabelle 4-30).

Studie 1245.28

Harnwegsinfektionen kamen nach 208 Wochen in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe vergleichbar häufig wie in der Glimepirid+Metformin-Gruppe vor. Die Analyse zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferte ähnliche Ergebnisse (Tabelle 4-30).

Genitalinfektionen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit Genital-infektionen n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	15 (6,9)	15,22 [1,99; >99,99]	14,24 [1,90; 106,83]	6,43 [2,92; 9,93]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	17 (7,9)	17,70 [2,33; >99,99]	16,36 [2,20; 121,85]	7,46 [3,71; 11,20]
Placebo+Metformin	206	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3122, 3123					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	90 (11,8)	6,01 [3,54; 10,19]	5,40 [3,25; 8,98]	9,59 [7,08; 12,09]
Glimepirid+Metformin	780	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5921, 5922					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	104 (13,6)	3,96 [2,60; 6,03]	3,54 [2,38; 5,24]	9,75 [6,97; 12,53]
Glimepirid+Metformin	780	30 (3,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5855, 5866					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Genitalinfektionen traten in beiden Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auf; in der Placebo+Metformin-Gruppe wurden weniger Genitalinfektionen berichtet. Die Raten waren zwischen Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin in beiden Dosierungen verglichen mit Placebo+Metformin signifikant erhöht (Tabelle 4-31).

Studie 1245.28

Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe häufiger als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe auf. Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-31). Die Genitalinfektionen waren während der gesamten Beobachtungsdauer überwiegend milder bzw. moderater Ausprägung und führten bei den meisten Patienten nicht zu einem Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d).

MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MACE-3 nach 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit MACE-3 n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	0	n. k.	0,14 [0,01; 2,61]	-1,46 [-3,09; 0,18]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	1 (0,5)	0,32 [0,03; 3,14]	0,32 [0,03; 3,06]	-0,99 [-2,86; 0,88]
Placebo+Metformin	206	3 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3636, 3637					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	11 (1,4)	0,74 [0,34; 1,63]	0,75 [0,35; 1,62]	-0,49 [-1,77; 0,80]
Glimepirid+Metformin	780	15 (1,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 6930, 6931					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	15 (2,0)	0,60 [0,32; 1,16]	0,61 [0,33; 1,15]	-1,24 [-2,82; 0,33]
Glimepirid+Metformin	780	25 (3,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6858, 6859					

KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

In der Placebo+Metformin-Gruppe wurden während 76 Wochen drei MACE-3-Ereignisse beobachtet. In den Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin-Gruppen trat kein bzw. ein MACE-3-Ereignisse auf. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate konnte für den Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin kein Odds Ratio bestimmt und kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich MACE-3-Ereignisse festgestellt werden (Tabelle 4-32).

Studie 1245.28

Hinsichtlich der MACE-3-Ereignisse zeigte sich nach 208 Wochen bei generell niedriger Ereignisrate ein numerischer Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-32). Diese Beobachtung stützt die in der kardiovaskulären Outcome-Studie EMPA-REG OUTCOME® (1245.25) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigte signifikante Reduktion von MACE-3-Ereignissen durch Empagliflozin + Standard of Care im Vergleich zu Placebo+Standard of Care (Modul 4D).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.5 Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 79, 111	
1245.28	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 und 208 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74, 98	
TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studie 1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen. Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von

Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand von Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	6 (2,8)	0,56 [0,20; 1,57]	0,57 [0,21; 1,54]	-2,09 [-5,75; 1,57]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	10 (4,7)	0,96 [0,39; 2,35]	0,96 [0,41; 2,26]	-0,18 [-4,26; 3,89]
Placebo+Metformin	206	10 (4,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1224, 1225					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	39 (5,1)	1,18 [0,74; 1,89]	1,17 [0,75; 1,83]	0,74 [-1,38; 2,86]
Glimepirid+Metformin	780	34 (4,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2208, 2209					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	48 (6,3)	0,94 [0,63; 1,41]	0,94 [0,64; 1,38]	-0,39 [-2,85; 2,06]
Glimepirid+Metformin	780	52 (6,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 2164, 2165					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Unter Empagliflozin 10 mg+Metformin brachen während 76 Wochen insgesamt 2,8 % der Patienten die Studie aufgrund von UE ab, unter Empagliflozin 25 mg+Metformin waren es 4,7 % der Patienten. In der Gruppe mit Placebo+Metformin beendeten 4,9 % der Patienten die Studie vorzeitig aufgrund von UE. Der Unterschied war weder für Empagliflozin 10 mg+Met-

formin vs. Placebo+Metformin noch für Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin signifikant (Tabelle 4-35).

Studie 1245.28

Der Anteil an Patienten, die wegen UEs ihre Studienmedikation absetzten, war zwischen der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und der Glimepirid+Metformin-Gruppe nach 208 Wochen vergleichbar. Die Analyse zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferte ähnliche Ergebnisse (Tabelle 4-35).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 76 Wochen.TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 90	
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 104 und 208 Wochen.TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74	
TS: Treated Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE 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
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 76 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 104 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	16 (7,4)	0,79 [0,39; 1,58]	0,80 [0,42; 1,51]	-1,85 [-7,11; 3,41]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	15 (7,0)	0,74 [0,36; 1,49]	0,76 [0,40; 1,46]	-2,21 [-7,44; 3,01]
Placebo+Metformin	206	19 (9,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1226, 1227					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	119 (15,6)	1,40 [1,04; 1,88]	1,33 [1,03; 1,72]	3,89 [0,47; 7,31]
Glimepirid+Metformin	780	91 (11,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2210, 2211					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	161 (21,0)	1,09 [0,85; 1,40]	1,07 [0,88; 1,31]	1,43 [-2,58; 5,44]
Glimepirid+Metformin	780	153 (19,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 2166, 2167					

KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

In allen drei Studienarmen (Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin) traten während 76 Wochen vergleichbar häufig SUE auf (Tabelle 4-38).

Studie 1245.28

Der Anteil an Patienten mit SUE war in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und der Glimepirid+Metformin-Gruppe vergleichbar. Der nach 104 Wochen beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nivellierte sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 208 Wochen (Tabelle 4-38). Auch bei der Sicherheitsanalyse über alle zulassungsrele-

vanten Studien hinweg deutet sich kein negativer Effekt von Empagliflozin gegenüber Placebo an: Bei 830 von 8.400 mit Empagliflozin behandelten Patienten (9,9 %) trat ein SUE auf im Vergleich zu 446 von 3.522 mit Placebo behandelten Patienten (12,7 %). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die mittlere Behandlungsdauer bei Empagliflozin mit 340,4 Tagen deutlich höher war als bei Placebo mit 286,0 Tagen. Die Inzidenzrate per 100 Patienten-Jahre beträgt 11,13 für Empagliflozin vs. 17,46 für Placebo (Boehringer Ingelheim 2013a).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.7 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 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 76 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 • Symptomatische Hypoglykämien (54≤ PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 91	
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 104/208 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 104/208 • Symptomatische Hypoglykämien (54≤ PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 48, 77	
PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23/1245.31

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1245.23/1245.31 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 76 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien [auch ab Woche 16], symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1245.28

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1245.28 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 104 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien nach Dosistitration unter stabiler Dosierung (ab Woche 16) und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 104 Wochen; Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf

diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	8 (3,7)	1,53 [0,49; 4,77]	1,52 [0,51; 4,57]	1,26 [-2,01; 4,53]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	7 (3,3)	1,37 [0,43; 4,38]	1,35 [0,44; 4,18]	0,84 [-2,33; 4,02]
Placebo+Metformin	206	5 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2064, 2065					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	19 (2,5)	0,08 [0,05; 0,13]	0,10 [0,07; 0,16]	-21,75 [-24,95; -18,54]
Glimepirid+Metformin	780	189 (24,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3873, 3874					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	24 (3,1)	0,08 [0,05; 0,13]	0,11 [0,08; 0,17]	-24,81 [-28,19; -21,43]
Glimepirid+Metformin	780	218 (27,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 3819, 3820					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Bestätigte Hypoglykämien wurden bei den Patienten während 76 Wochen in allen untersuchten Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin, Placebo+Metformin) vergleichbar selten beobachtet. Im Vergleich zu Placebo+Metformin gab es für Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen (10 mg, 25 mg) keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-41).

Studie 1245.28

Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte signifikant die Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. Die Analyse nach 104 Wochen und die finale Analyse nach 208 Wochen lieferten konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-41).

Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 bzw. Woche 16 und Woche 104/208

Tabelle 4-42: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 bzw. Woche 16 und Woche 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28) Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 16 bis 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg-+Metformin	217	6 (2,8)	1,14 [0,34; 3,81]	1,14 [0,35; 3,68]	0,34 [-2,69; 3,37]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	4 (1,9)	0,77 [0,20; 2,89]	0,77 [0,21; 2,83]	-0,56 [-3,33; 2,22]
Placebo+Metformin	206	5 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2416, 2417					
1245.28					
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	13 (1,7)	0,08 [0,04; 0,14]	0,09 [0,05; 0,16]	-16,38 [-19,23; -13,53]
Glimepirid+Metformin	780	141 (18,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4555, 4556					
1245.28					
Woche 16 bis 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	18 (2,4)	0,09 [0,05; 0,14]	0,11 [0,07; 0,17]	-19,70 [-22,80; -16,60]
Glimepirid+Metformin	780	172 (22,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4497, 4498					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 wurden in allen untersuchten Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin, Placebo+Metformin) vergleichbar selten beobachtet. Der Vergleich mit Placebo zeigte für beide Dosierungen von Empagliflozin keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-42).

Studie 1245.28

Bestätigte Hypoglykämien traten nach Woche 16 in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin. Es zeigte sich für beide Analysezeiträume (Woche 16 bis 104 und Woche 16 bis 208) ein deutliches Ergebnis zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin, obwohl die Titrationsphase in der Glimepirid+Metformin-Gruppe nach maximal 12 Wochen beendet und die Patienten auf die individuell benötigte Glimepirid-Dosis eingestellt waren (Tabelle 4-42).

Betrachtet man die Zeit bis Woche 104 in vierwöchigen Intervallen und legt die in dieser Zeit maximal eingenommene Glimepirid-Dosis zugrunde, so war der Anteil von Patienten mit bestätigten Hypoglykämien für jede Glimepirid-Dosis in jedem 4-Wochen-Intervall höher als mit Empagliflozin (Abbildung 4-3). Die Patienten erhielten zwischen der 1.–4. Woche kein Glimepirid 3 mg und zwischen Woche 1–12 kein Glimepirid 4 mg (Ridderstrale et al. 2014a).

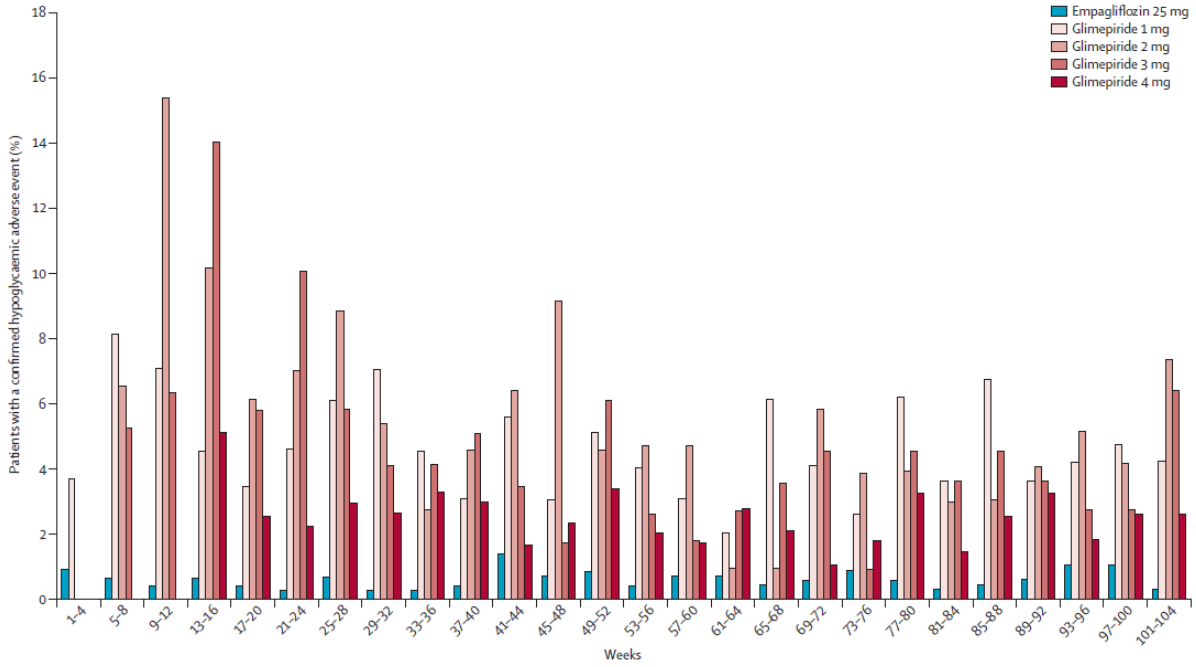


Abbildung 4-3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes 4-Wochen Intervall.

Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl

Tabelle 4-43: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28) Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	5 (2,3)	1,60 [0,38; 6,80]	1,58 [0,38; 6,54]	0,85 [-1,73; 3,43]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	5 (2,3)	1,61 [0,38; 6,83]	1,60 [0,39; 6,63]	0,88 [-1,72; 3,48]
Placebo+Metformin	206	3 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2592, 2593					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	12 (1,6)	0,07 [0,04; 0,12]	0,08 [0,05; 0,15]	-17,53 [-20,43; -14,64]
Glimepirid+Metformin	780	149 (19,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4896, 4897					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	17 (2,2)	0,08 [0,05; 0,13]	0,10 [0,06; 0,17]	-19,70 [-22,79; -16,62]
Glimepirid+Metformin	780	171 (21,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4836, 4837					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl wurde in allen untersuchten Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin, Placebo+Metformin) vergleichbar selten beobachtet. Die Ereignisraten in beiden Empagliflozin-Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-43).

Studie 1245.28

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe hatten signifikant weniger Patienten eine symptomatische Hypoglykämie mit PG ≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl im Vergleich zur Glimepirid+Metformin-Gruppe. Es zeigte sich zu beiden Analysezeitpunkten (Analyse nach 104 Wochen und finale Analyse nach 208 Wochen) ein sehr stark ausgeprägter Unterschied zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin (Tabelle 4-43).

Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-44: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 bzw. 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	2 (0,9)	0,47 [0,09; 2,58]	0,48 [0,09; 2,56]	-1,02 [-3,29; 1,25]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	1 (0,5)	0,24 [0,03; 2,17]	0,24 [0,03; 2,14]	-1,47 [-3,57; 0,62]
Placebo+Metformin	206	4 (1,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2768, 2769					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	5 (0,7)	0,08 [0,03; 0,19]	0,08 [0,03; 0,20]	-7,42 [-9,42; -5,43]
Glimepirid+Metformin	780	63 (8,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5237, 5238					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	5 (0,7)	0,05 [0,02; 0,13]	0,06 [0,02; 0,14]	-10,63 [-12,92; -8,34]
Glimepirid+Metformin	780	88 (11,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5175, 5176					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Insgesamt hatten zwei Patienten in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe während 76 Wochen eine symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl, in der Gruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin war ein Patient und in der Placebo+Metformin-Gruppe waren vier Patienten betroffen. Die Ereignisraten in beiden Empagliflozin-Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-44).

Studie 1245.28

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe hatten signifikant weniger Patienten eine symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl im Vergleich zur Glimepirid+Metformin-Gruppe. Es zeigte sich zu beiden Analysezeitpunkten (Analyse nach 104 Wochen und finale Analyse 208 Wochen) ein sehr stark ausgeprägter Unterschied zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin (Tabelle 4-44).

Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 76 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23/1245.31)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	1 (0,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo+Metformin	206	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 7873					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid+Metformin	780	2 (0,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 1999					
1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid+Metformin	780	5 (0,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2016d)					

KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Studie 1245.23/1245.31

Während 76 Wochen trat in der Gruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin eine schwere Hypoglykämie auf, bei der der Patient auf Fremdhilfe angewiesen war. In den Gruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin traten keine schweren Hypoglykämien auf (Tabelle 4-45).

Studie 1245.28

Schwere Hypoglykämien traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe nicht auf. In der Glimepirid+Metformin-Gruppe wurden nach 104 Wochen zwei Patienten und nach 208 Wochen fünf Patienten mit schweren Hypoglykämien berichtet, bei denen die Patienten auf Fremdhilfe angewiesen waren (Tabelle 4-45).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für den medizinischen Nutzen gegenüber Placebo liegt eine Studie (1245.23/1245.31) vor. Für den Zusatznutzen gegenüber der ZVT liegt eine direkt vergleichende Studie (1245.28) vor. Eine ausführliche Begründung ist in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

4.3.1.3.1.8 Weitere UE von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Weitere UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
1245.28	Weitere UE von besonderem Interesse[1] während 208 Wochen. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit: • verminderter Nierenfunktion • Leberschädigung • Volumenmangel • Knochenbrüchen • malignen Tumoren • Hypersensitivität • venoembolischen und thrombotischen Ereignissen • diabetischer Ketoazidose
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015f) S. 8, 9, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24; (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6519	
TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ wurden post-hoc auf Basis des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (G-BA 2015) definiert. 2: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse 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
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z. B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Einige dieser UE (Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Auftreten eines MACE-3-Ereignisses) wurden bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 präsentiert. Die hier dargestellten „Weiteren UE von besonderem Interesse“ und deren Subgruppen wurden im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan der EMPA-REG OUTCOME®-Studie erfasst (siehe Modul 4D) und sind im Studienbericht beschrieben. Post-hoc wurden daher für das Nutzendossier diese Ereignisse auch für die Auswertung der direkten Vergleichsstudie gegen Glimepirid (1245.28) für die Gesamtpopulation analysiert. Die „Weiteren UE von besonderem Interesse“ beinhalten die Endpunkte verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, venoembolische und thrombotische Ereignisse sowie diabetische Ketoazidose. Diese Ereignisse wurden ebenfalls im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Das Verzerrungspotenzial aller dargestellten UE von besonderem Interesse wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt war. Die Verzerrungspotenziale der dargestellten Ereignisse sind in Anhang 4-F detailliert bewertet.

Weitere UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Weitere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE von besonderem Interesse n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28					
Woche 208 – TS-Population[1]					
Verminderte Nierenfunktion					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7 (0,9)	0,51 [0,20; 1,27]	0,51 [0,21; 1,26]	-0,88 [-2,03; 0,27]
Glimepirid+Metformin	780	14 (1,8)			
Leberschädigung					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	28 (3,7)	0,64 [0,39; 1,03]	0,65 [0,41; 1,03]	-1,98 [-4,08; 0,11]
Glimepirid+Metformin	780	44 (5,6)			
Volumenmangel					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	20 (2,6)	1,38 [0,70; 2,72]	1,36 [0,70; 2,64]	0,69 [-0,79; 2,18]
Glimepirid+Metformin	780	15 (1,9)			
Knochenbrüche					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	31 (4,1)	0,96 [0,58; 1,58]	0,96 [0,59; 1,55]	-0,18 [-2,17; 1,81]
Glimepirid+Metformin	780	33 (4,2)			
Maligne Tumore					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	19 (2,5)	0,84 [0,45; 1,55]	0,84 [0,46; 1,53]	-0,47 [-2,09; 1,16]
Glimepirid+Metformin	780	23 (2,9)			
Hypersensitivität					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	76 (9,9)	0,98 [0,70; 1,36]	0,98 [0,73; 1,32]	-0,19 [-3,19; 2,80]
Glimepirid+Metformin	780	79 (10,1)			
Venoembolische und thrombotische Ereignisse					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	6 (0,8)	1,23 [0,37; 4,05]	1,22 [0,38; 3,99]	0,14 [-0,70; 0,98]
Glimepirid+Metformin	780	5 (0,6)			

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE von besonderem Interesse n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Diabetische Ketoazidose					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	0 (0)	n. k.	1,02 [0,02; 51,32]	n. k.
Glimepirid+Metformin	780	0 (0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015f) S. 8, 9, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24; (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6519, 6520					

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Für keines der betrachteten Weiteren UE von besonderem Interesse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-48).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine Studie (1245.28) betrachtet wird.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Bei der Studie 1245.23/1245.31 handelt es sich um eine Zulassungsstudie, die zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Substanz beschrieben wird.

A priori waren für die Studie 1245.23/1245.31 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF), sowie für zentrale sekundäre Endpunkte für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt) und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur primärer Endpunkt).

Die Studie 1245.28 wird zum Nachweis des Zusatznutzens der Substanz beschrieben. A priori waren für die Studie 1245.28 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF), sowie für zentrale sekundäre Endpunkte für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt) und Patienten mit LADA.

Um im vorliegenden Modul die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc für alle dargestellten Endpunkte mit den in Tabelle 4-K dargestellten Subgruppenmerkmalen erweitert.

Tabelle 4-K: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie

Merkmal	**Darstellung (Maß)**	**Subgruppen**
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Altersgruppen	Kategorial (%)	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre
Diabetesdauer	Kategorial (%)	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10 ; >10 Jahre
Baseline-HbA1c	Dichotom (%)	<8,5 %; ≥8,5 %
Länder	Kategorial (%)	individuell
Ethnische Herkunft	Kategorial (%)	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere
Baseline-BMI	Kategorial (%)	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m^2
Nierenfunktion eGFR	Kategorial (%)	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins		

Für schwere Hypoglykämien war eine Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Ereignisraten nicht sinnvoll.

Insgesamt wurden für die Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 jeweils 112 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die nach einem Behandlungszeitraum von 104 Wochen durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie 1245.28 wurden nach 208 Wochen wiederholt. In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll beruht die Interpretation der Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich Hypoglykämien) auf der Analyse nach 104 Wochen und für Sicherheitsparameter auf der Analyse nach 208 Wochen. Die Zahl an aufgetretenen Hinweisen und Belegen für eine Interaktion ist in Tabelle 4-L dargestellt.

Tabelle 4-L: Anzahl von Hinweisen und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts

Studie	Vergleich	Anzahl Hetero-genitäts-Tests	Anzahl Hinweise auf Heterogenität des Behandlungseffektes	Anzahl Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes
1245.23/ 1245.31	Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Placebo+Metformin	112	12	4
	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin	112	10	1
1245.28	Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimepirid+Metformin	112	18	5

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an post hoc Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Die hier beschriebenen Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 waren mit einer Fallzahl geplant worden, die sicherstellte, dass für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c, der Nachweis der Überlegenheit von Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin bzw. der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Glimepirid+Metformin mit einer Power von 90 % zu erreichen war. Für die sekundären Endpunkte erfolgte keine Berechnung der Power für den Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin bzw. Glimepirid+Metformin. Dies gilt auch für den Behandlungsvergleich innerhalb von Subgruppen.

Durch die große Anzahl an Subgruppenanalysen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 bzw. 0,20 für jeden der Vergleiche mit 6 Belegen und 22 Hinweisen auf Interaktion zu rechnen, ohne dass diese tatsächlich vorliegt (falsch positive Tests). Die Zahl der nach diesen Kriterien identifizierten Interaktionen liegt noch unter diesen Erwartungswerten; zudem müssen diese unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Plausibilität bewertet werden.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Ein Hinweis oder Beleg für Interaktion wird als quantitativ bezeichnet, wenn sich die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen lediglich in der Stärke der Ausprägung unterscheiden. Als qualitativ wird eine Interaktion bewertet, wenn die Schätzer eine unterschiedliche Effektrichtung aufweisen. Es gelten die vom IQWiG im Methodenpapier 4.2 beschriebenen Grenzwerte für p-Werte (IQWiG 2015). Ein p-Wert zwischen $\geq 0{,}05$ und $< 0{,}20$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein $p < 0{,}05$ liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt. Da Aussagen über den Zusatznutzen nur für Ergebnisse aus der Studie 1245.28 gemacht werden, werden Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation in der Studie 1245.23/1245.31 nicht als fazitrelevant eingestuft; dennoch werden die Ergebnisse der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigt ($p < 0{,}20$), detailliert in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-50). Sämtliche Subgruppenanalysen zu den Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 befinden sich im Anhang (Boehringer Ingelheim 2014c, 2015j).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 bzw. 104 und 208

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76/104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,481[a]	p=0,481[a]
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	p=0,054[a]	p=0,054[a]
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	p=0,673[a]	p=0,673[a]
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,143[a]	p=0,143[a]
Länder	individuell	p=0,502[a]	p=0,502[a]
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,866[a]	p=0,866[a]
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m^2	p=0,741[a]	p=0,741[a]
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	p=0,033[a]	p=0,033[a]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 73, 50, 76, 53, 62, 67, 56, 70			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	p=0,064
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	p=0,019
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	p=0,790
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	p=0,027
Länder	individuell	-	p=0,438
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	p=0,809
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	p=0,076
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	p=0,667
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 28, 8, 30, 10, 22, 24, 12, 26			

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin
Studie 1245.28			
Woche 208 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	p=0,119
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	p=0,095
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	p=0,578
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	p=0,157
Länder	individuell	-	p=0,893
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch	-	p=0,386
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	p=0,676
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	p=0,524
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 71, 51, 73, 53, 62, 67, 69			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Kovarianzanalyse.

a: Vergleich zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Für die Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 ergab sich in Studie 1245.23/1245.31 ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) zwischen Behandlung und der Subgruppe Nierenfunktion. Für die Altersgruppen und Baseline-HbA1c ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2).

In Studie 1245.28 ergab sich für die Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und den Altersgruppen sowie dem Baseline-HbA1c-Wert. Ein Hinweis auf eine Interaktion ergab sich für die Subgruppen Geschlecht und Baseline-BMI. Die Subgruppenanalysen für die Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 208 lieferten ähnliche Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

			HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW[2] (SE)**	**MWD[2] (SE), [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31				
Woche 76 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	56	-0,55 (0,10)	-0,42 (0,15), [-0,71; -0,12]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	57	-0,99 (0,10)	-0,86 (0,15), [-1,16; -0,57]
	Placebo+Metformin	49	-0,13 (0,11)	
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	123	-0,64 (0,07)	-0,73 (0,10), [-0,92; -0,53]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	115	-0,65 (0,07)	-0,74 (0,10), [-0,93; -0,54]
	Placebo+Metformin	122	0,08 (0,07)	
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	32	-0,68 (0,14)	-0,47 (0,19), [-0,85; -0,09]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	36	-0,65 (0,13)	-0,44 (0,19), [-0,81; -0,07]
	Placebo+Metformin	31	-0,21 (0,14)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	n. k.[a]	n. k.[a]	n. k.[a]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	n. k.[a]	n. k.[a]	n. k.[a]
	Placebo+Metformin	n. k.[a]	n. k.[a]	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	160	-0,44 (0,06)	-0,55 (0,09), [-0,73; -0,38]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	165	-0,52 (0,06)	-0,64 (0,09), [-0,81; -0,46]
	Placebo+Metformin	157	0,11 (0,06)	
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	57	-1,18 (0,11)	-0,78 (0,15), [-1,08; -0,47]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	48	-1,40 (0,12)	-0,99 (0,16), [-1,31; -0,68]
	Placebo+Metformin	50	-0,41 (0,11)	
Nierenfunktion eGFR				
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	-0,57 (0,08)	-0,65 (0,11), [-0,87; -0,43]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	91	-0,90 (0,08)	-0,98 (0,11), [-1,20; -0,76]
	Placebo+Metformin	95	0,08 (0,08)	
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	112	-0,67 (0,07)	-0,59 (0,11), [-0,80; -0,39]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	108	-0,63 (0,07)	-0,55 (0,11), [-0,76; -0,34]
	Placebo+Metformin	100	-0,08 (0,08)	

			HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW[2] (SE)**	**MWD[2] (SE), [95 %-KI]**
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	9	-0,49 (0,26)	-0,33 (0,34), [-0,99; 0,33]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	14	-0,54 (0,21)	-0,38 (0,30), [-0,97; 0,21]
	Placebo+Metformin	12	-0,16 (0,22)	

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 50, 53, 70

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

a: Da die Altersgruppe ≥75 Jahre nur sehr gering besetzt war, wurde hierfür keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Metformin+Empagliflozin in beiden Dosierungen senkte den HbA1c-Wert in den Altersgruppen <50 Jahre, 50–<65 Jahre und 65–<75 Jahre signifikant stärker als Placebo+Metformin. Da die Altersgruppe ≥75 Jahre nur sehr gering besetzt war, wurde keine Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt durchgeführt.

Bei Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % wurde der HbA1c-Wert durch Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo+Metformin stärker gesenkt als bei Patienten mit HbA1c <8,5 % bei Baseline. Jedoch waren alle Effektschätzer gleichgerichtet und signifikant.

Bezüglich der Nierenfunktion zeigte sich im Gegensatz zu den Gruppen mit Nierenfunktionen von eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² in der Gruppe mit moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–<60 ml/min/1,73 m²) keine signifikant stärkere HbA1c-Senkung mit Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo+Metformin. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lässt sich hieraus jedoch keine Konsequenz ableiten.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende	**Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW[2] (SE)**	**MWD[2] (SE), [95 %-KI]**
Studie 1245.28				
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
Männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	-0,67 (0,04)	-0,03 (0,06), [-0,15; 0,08]
	Glimepirid+Metformin	421	-0,64 (0,04)	
Weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	-0,64 (0,05)	-0,19 (0,07), [-0,32; -0,07]
	Glimepirid+Metformin	359	-0,44 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	-0,65 (0,06)	-0,27 (0,09), [-0,43; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	212	-0,39 (0,06)	
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	-0,70 (0,04)	-0,12 (0,06), [-0,24; <0,00]
	Glimepirid+Metformin	417	-0,58 (0,04)	
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	-0,57 (0,07)	0,14 (0,10), [-0,07; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	125	-0,71 (0,08)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	-0,56 (0,16)	0,13 (0,23), [-0,33; 0,58]
	Glimepirid+Metformin	26	-0,69 (0,17)	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	-0,48 (0,04)	-0,06 (0,05), [-0,16; 0,04]
	Glimepirid+Metformin	589	-0,43 (0,04)	
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	-1,22 (0,07)	-0,29 (0,09), [-0,46; -0,11]
	Glimepirid+Metformin	191	-0,93 (0,06)	
Baseline-BMI				
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	-0,73 (0,08)	-0,15 (0,11), [-0,37; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	112	-0,58 (0,08)	
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	-0,55 (0,05)	0,02 (0,07), [-0,12; 0,16]
	Glimepirid+Metformin	303	-0,57 (0,05)	
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	-0,71 (0,06)	-0,11 (0,08), [-0,27; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	220	-0,59 (0,06)	

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende MW[2] (SE)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin MWD[2] (SE), [95 %-KI]
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	-0,73 (0,07)	-0,30 (0,10), [-0,51; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	145	-0,42 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 28, 8, 10, 12				
Studie 1245.28				
Woche 208 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	-0,40 (0,05)	0,00 (0,07), [-0,13; 0,13]
	Glimepirid+Metformin	421	-0,40 (0,05)	
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	-0,42 (0,05)	-0,15 (0,07), [-0,30; -0,01]
	Glimepirid+Metformin	359	-0,27 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	-0,32 (0,07)	-0,24 (0,09), [-0,43; -0,06]
	Glimepirid+Metformin	212	-0,08 (0,07)	
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	-0,44 (0,05)	-0,05 (0,07), [-0,18; 0,09]
	Glimepirid+Metformin	417	-0,39 (0,05)	
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	-0,46 (0,08)	0,11 (0,12), [-0,12; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	125	-0,57 (0,09)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	-0,47 (0,18)	0,14 (0,26), [-0,37; 0,65]
	Glimepirid+Metformin	26	-0,61 (0,19)	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	-0,24 (0,04)	-0,04 (0,06), [-0,15; 0,08]
	Glimepirid+Metformin	589	-0,20 (0,04)	
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	-0,96 (0,07)	-0,20 (0,10), [-0,40; 0,00]
	Glimepirid+Metformin	191	-0,76 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 71, 51, 53				

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Bei der Subgruppe der Frauen wurde der HbA1c-Wert nach 104 Wochen mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt als bei der

Subgruppe der Männer. Dies lag an der geringeren HbA1c-Senkung bei weiblichen Patienten mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: weibliche Patienten: -0,44; männliche Patienten: -0,64). Ein unterschiedlicher Effekt bei männlichen und weiblichen Patienten mit Empagliflozin+Metformin wurde nicht beobachtet. Das Ergebnis war bei den Frauen signifikant und bei den Männern nicht, wobei die Effektschätzer gleichgerichtet waren, weshalb keine Effektmodifikation vorliegt.

In Hinblick auf die Altersgruppen wurde der HbA1c-Wert nach 104 Wochen bei Patienten unter 65 Jahren mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin während 104 Wochen stärker gesenkt. Bei Patienten ≥65 Jahre war dies nicht der Fall. Aus diesen Daten wird auch für ältere Patienten eine Nicht-Unterlegenheit abgeleitet. Eine Effektmodifikation durch das Alter auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird deshalb nicht angenommen.

Bei Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % wurde der HbA1c-Wert nach 104 Wochen durch Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt als bei Patienten mit HbA1c <8,5 % bei Baseline. Eine Effektmodifikation durch den Baseline-HbA1c auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus aufgrund der gleichgerichteten Effektschätzer nicht abgeleitet.

Der HbA1c-Wert wurde nach 104 Wochen bei Patienten mit Baseline-BMI ≥35 kg/m² mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt als bei Patienten mit geringeren Baseline-BMI-Werten. Der Effekt ist jedoch weitestgehend gleichgerichtet. Eine Effektmodifikation von BMI auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Die Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren konsistent mit den Analysen nach 104 Wochen.

Hinsichtlich HbA1c-Änderung sind die Effektschätzer der Subgruppen mit mindestens einem Hinweis auf Interaktion überwiegend gleichgerichtet, so dass insgesamt keine Effektmodifikation vorliegt.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-52: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 76/104/208 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,738	I^2=0,000; p=0,591
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=50,586; p=0,108	I^2=20,297; p=0,288
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,681	I^2=0,000; p=0,661
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=53,749; p=0,142	I^2=61,155; p=0,109
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,895	I^2=0,000; p=0,937
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,481	I^2=0,000; p=0,826
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=31,221; p=0,225	I^2=0,000; p=0,599
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,951	I^2=0,767; p=0,365
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 334, 194, 342, 200, 310, 320, 210, 328			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=60,415; p=0,112
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=45,760; p=0,137
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=33,394; p=0,212
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=62,671; p=0,102
Länder	individuell	-	I^2=0,673; p=0,451

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=7,078; p=0,358
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,442
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 438, 132, 448, 138, 414, 424, 148, 432			
Studie 1245.28			
Woche 208 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=80,519; p=0,024
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=20,540; p=0,287
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=22,221; p=0,277
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,349
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,547
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,692
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,480
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,816
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 481, 175, 489, 181, 457, 467, 191, 475			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 76/104 Wochen ergab sich in beiden Studien kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Hinweise auf Interaktion ergaben sich in Studie 1245.23/1245.31 für die Subgruppe Altersgruppen in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und für die Subgruppe Baseline-HbA1c in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe.

In Studie 1245.28 ergaben sich in den Subgruppenanalysen nach 104 Wochen Hinweise auf Interaktionen zwischen Behandlung und den Subgruppen Geschlecht, Alter und Baseline-HbA1c-Wert. Die Subgruppenanalysen für die HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) von Baseline bis Woche 208 lieferten ähnliche Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 76 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie 1245.23/1245.31

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit HbA1c <7 % n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	52	11 (21,2)	2,86 [0,80; 10,28]	2,49 [0,85; 7,28]	12,64 [-1,03; 26,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	51	18 (35,3)	5,15 [1,50; 17,64]	4,15 [1,51; 11,37]	26,78 [11,43; 42,13]
	Placebo+Metformin	47	4 (8,5)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	111	26 (23,4)	5,25 [2,03; 13,56]	4,10 [1,76; 9,56]	17,71 [8,67; 26,75]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	106	28 (26,4)	6,22 [2,40; 16,07]	4,62 [2,00; 10,70]	20,70 [11,21; 30,20]
	Placebo+Metformin	105	6 (5,7)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	31	5 (16,1)	0,94 [0,23; 3,85]	0,75 [0,26; 2,20]	-5,30 [-25,27; 14,67]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	29	10 (34,5)	2,66 [0,72; 9,78]	1,61 [0,68; 3,84]	13,05 [-9,97; 36,08]
	Placebo+Metformin	28	6 (21,4)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	5	2 (40,0)	n. k.	1,60 [0,22; 11,92]	15,00 [-45,37; 75,37]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	5	2 (40,0)	n. k.	1,60 [0,22; 11,92]	15,00 [-45,37; 75,37]
	Placebo+Metformin	4	1 (25,0)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	142	35 (24,6)	2,35 [1,22; 4,52]	1,94 [1,15; 3,30]	11,96 [2,91; 21,02]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	143	46 (32,2)	3,17 [1,67; 5,99]	2,54 [1,53; 4,20]	19,48 [9,97; 28,99]
	Placebo+Metformin	134	17 (12,7)			

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit HbA1c <7 % n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	57	9 (15,8)	n. k.	16,71 [1,00; 279,96]	15,79 [6,32; 25,26]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	48	12 (25,0)	n. k.	26,02 [1,58; 427,63]	25,00 [12,75; 37,25]
	Placebo+Metformin	50	0			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 186–193, 196–199

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure; n. k.: nicht kalkulierbar

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

In den Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen und Baseline-HbA1c) zeigte sich vorwiegend ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin in Bezug auf die Erreichung eines HbA1c <7 %. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion überwiegend gleichgerichtet sind, liegt nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vor.

Im Vergleich Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Placebo+Metformin wurde für Patienten in den Altersgruppen <50 Jahre und 50–<65 Jahre eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet, einen HbA1c <7,0 % zu erreichen. In den Altersgruppen 65–<75 Jahre und ≥75 Jahre war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant. Im Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin zu Placebo+Metformin waren die Effekte mit Ausnahme der Altersgruppe 65–<75 Jahre gleichgerichtet und meist nicht signifikant.

Bezüglich Baseline-HbA1c zeigte sich, dass Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin in beiden Baseline-HbA1c-Kategorien vermehrt das Therapieziel von HbA1c <7 % erreichten im Vergleich zu Placebo+Metformin.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7 % ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für die Responder-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % nach 104/208 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	388	135 (34,8)	0,96 [0,70; 1,31]	0,98 [0,81; 1,19]	-0,67 [-7,37; 6,03]
	Glimepirid+Metformin	392	139 (35,5)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	302	97 (32,1)	1,59 [1,09; 2,30]	1,27 [0,99; 1,62]	6,73 [-0,36; 13,82]
	Glimepirid+Metformin	323	82 (25,4)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	180	61 (33,9)	1,68 [1,04; 2,70]	1,41 [1,02; 1,94]	9,79 [0,63; 18,94]
	Glimepirid+Metformin	195	47 (24,1)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	355	122 (34,4)	1,17 [0,84; 1,61]	1,09 [0,88; 1,33]	2,69 [-4,10; 9,49]
	Glimepirid+Metformin	382	121 (31,7)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	132	42 (31,8)	1,01 [0,56; 1,81]	0,81 [0,58; 1,14]	-7,31 [-19,26; 4,63]
	Glimepirid+Metformin	115	45 (39,1)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	23	7 (30,4)	0,75 [0,19; 2,90]	0,88 [0,38; 2,01]	-4,35 [-31,41; 22,72]
	Glimepirid+Metformin	23	8 (34,8)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	509	200 (39,3)	1,12 [0,86; 1,45]	1,03 [0,88; 1,20]	1,12 [-4,82; 7,07]
	Glimepirid+Metformin	524	200 (38,2)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	32 (17,7)	1,80 [0,98; 3,29]	1,61 [0,96; 2,68]	6,68 [-0,43; 13,80]
	Glimepirid+Metformin	191	21 (11,0)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 434–438, 124–131, 134–138

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 208 – FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	388	64 (16,5)	0,90 [0,62; 1,32]	0,91 [0,67; 1,24]	-1,62 [-6,93; 3,69]
	Glimepirid+Metformin	392	71 (18,1)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	302	52 (17,2)	1,92 [1,18; 3,11]	1,64 [1,09; 2,45]	6,69 [1,28; 12,11]
	Glimepirid+Metformin	323	34 (10,5)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 477, 478, 379, 480

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion nach 104 Wochen (Geschlecht, Altersgruppen und Baseline-HbA1c) waren in Bezug auf die Erreichung eines HbA1c <7 % überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht zeigte sich nach 104 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei den weiblichen Patienten. Dieser Effekt war allerdings im adjustierten OR signifikant. Bei männlichen Patienten war kein signifikanter Unterschied bezüglich des Erreichens des HbA1c-Zielwertes <7 % im Vergleich zu Glimepirid+Metformin festzustellen .

Bezüglich des Alters zeigt sich nach 104 Wochen nur in der Gruppe der Patienten <50 Jahren und Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikanter Effekt im Vergleich zu Glimepirid+Metformin.

Bezüglich Baseline-HbA1c wurde in keiner Kategorie ein signifikanter Effekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung <7 % nach 104 Wochen festgestellt. Dies bestätigt das Ergebnis der

Gesamtpopulation im Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin, welches keinen signifikanten Unterschied zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % ergab.

Die Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren konsistent mit den Analysen nach 104 Wochen.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7 % ableiten.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 und 104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert²) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,347	I^2=17,960; p=0,270
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=11,927; p=0,333	I^2=38,165; p=0,183
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,897	I^2=1,245; p=0,363
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,475	I^2=0,000; p=0,506
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,885	I^2=0,000; p=0,995
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,478	I^2=0,000; p=0,721
Baseline-BMI	25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,860; p=0,365	I^2=0,000; p=0,615
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,567	I^2=0,000; p=0,451
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 637, 533, 645, 539, 613, 623, 547, 631			

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=35,301; p=0,214
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,878
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,700
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=7,599; p=0,298
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,993
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=48,165; p=0,122
Baseline-BMI	25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=64,329; p=0,061
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,883
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1038, 804, 1048, 810, 1014, 1024, 818, 1032			
Studie 1245.28			
Woche 208 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,625
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,603
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,710
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,422
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,998
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,423
Baseline-BMI	25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,667

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,956
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 1077, 843, 1085, 849, 1053, 1063, 1071			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c" des glykierten Hämoglobins; NCF: Non Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich in beiden Studien kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Für die Studie 1245.23/1245.31 ergab sich ein Hinweis auf Interaktion zwischen Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und der Subgruppe Altersgruppen.

Ein Hinweis auf Interaktion ergab sich in Studie 1245.28 nach 104 Wochen für die Subgruppen ethnische Herkunft und Baseline-BMI. Die Wiederholung der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen lieferte keine Hinweise auf Interaktion.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % bzw. >10 % n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	28	8 (28,6)	10,55 [1,17; 94,84]	6,57 [0,89; 48,77]	24,22 [5,53; 42,92]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	27	7 (25,9)	8,37 [0,93; 75,45]	5,96 [0,79; 44,96]	21,58 [3,07; 40,09]
	Placebo+Metformin	23	1 (4,3)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	53	14 (26,4)	17,70 [2,23; >99,99]	13,21 [1,80; 96,78]	24,42 [11,93; 36,90]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	46	8 (17,4)	10,08 [1,21; 84,25]	8,70 [1,13; 66,87]	15,39 [3,77; 27,01]
	Placebo+Metformin	50	1 (2,0)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	12	3 (25,0)	3,18 [0,37; 27,57]	1,75 [0,35; 8,80]	10,71 [-19,88; 41,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	13	2 (15,4)	0,96 [0,11; 8,39]	1,08 [0,18; 6,57]	1,10 [-25,75; 27,94]
	Placebo+Metformin	14	2 (14,3)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	2	1 (50,0)	n. k.	1,50 [0,18; 12,46]	16,67 [-70,78; 100,00]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	3	0	n. k.	0,33 [0,02; 5,97]	-33,33 [-86,68; 20,01]
	Placebo+Metformin	3	1 (33,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 524–532

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppe in Studie 1245.23/1245.31 mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen [Empagliflozin 25 mg+Metformin]) waren in Bezug auf die Erreichung einer Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bezüglich des Alters zeigt sich nur in der Gruppe der Patienten 50–<65 Jahre ein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo+Metformin. Nur in der Altersgruppe ≥75 Jahre und der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin war der Effekt nicht gleichgerichtet, dieses Einzelergebnis ist jedoch aufgrund der kleinen Zahl an untersuchten Patienten in den beiden Gruppen (jeweils drei) nicht aussagekräftig.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % bzw. >10 %	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Ethnische Herkunft						
Weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	86 (21,8)	12,92 [6,40; 26,10]	10,19 [5,20; 19,96]	19,63 [15,34; 23,93]
	Glimepirid+Metformin	421	9 (2,1)			
Schwarz/ afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	9	1 (11,1)	0,87 [0,04; 17,22]	0,89 [0,07; 12,00]	-1,39 [-32,16; 29,38]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
Asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	110	28 (25,5)	13,53 [3,96; 46,22]	10,10 [3,16; 32,28]	22,93 [14,32; 31,55]
	Glimepirid+Metformin	119	3 (2,5)			
Andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	1 (100,0)	n. k.	n. k.	n. k.
	Glimepirid+Metformin	0	0			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % bzw. >10 % n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Baseline-BMI						
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	165	45 (27,3)	8,13 [3,70; 17,88]	6,24 [3,03; 12,84]	22,90 [15,49; 30,31]
	Glimepirid+Metformin	183	8 (4,4)			
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	61 (28,5)	47,05 [11,28; >99,99]	31,36 [7,77; 126,62]	27,60 [21,42; 33,77]
	Glimepirid+Metformin	220	2 (0,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	10 (7,4)	3,76 [1,01; 13,98]	3,55 [1,00; 12,64]	5,28 [0,32; 10,24]
	Glimepirid+Metformin	145	3 (2,1)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1016–1024, 812–818

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion nach 104 Wochen (ethnische Herkunft und Baseline-BMI) waren in Bezug auf die Erreichung einer Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin war in Bezug auf die ethnische Herkunft ein deutlicher Unterschied in der Gewichtsreduktion >5 % (bei BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10 % (bei BMI >35 kg/m²) zu verzeichnen. Weiße und Asiaten wiesen im Vergleich zu Schwarzen/Afro-Amerikanern ein deutlich höheres RR auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der schwarz/afro-amerikanischen Gruppe ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig.

Patienten mit Baseline-BMI 30–<35 kg/m² zeigten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin vermehrt Gewichtsreduktionen >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline), als Patienten mit Baseline-BMI 25–<30 kg/m² und mit Baseline-BMI >35 kg/m² (Gewichtsreduktion >10 %). Dies liegt z. T. an der Definition der Responder-

Analyse, die für Patienten mit BMI >35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von >10 % fordert. Alle Ergebnisse waren darüber hinaus hinsichtlich des Baseline-BMI gleichgerichtet.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ableiten.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung

Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 (Studie 1245.23/1245.31; 1245.28: 208 Wochen) bzw. SBP/DBP <140/<90 (1245.28: 104 Wochen) (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,568	I^2=0,000; p=0,752
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,820	I^2=0,000; p=0,794
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=54,984; p=0,109	I^2=54,658; p=0,110
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=47,748; p=0,167	I^2=4,373; p=0,307
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,956	I^2=0,000; p=0,956
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,582	I^2=0,000; p=0,837
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,652	I^2=0,000; p=0,487
Nierenfunktion eGFR	≥90, 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,933	I^2=0,000; p=0,970
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 882, 794, 890, 800, 858, 868, 810, 876			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,937
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,986

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,633
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,465
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,707
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,784
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=1,126; p=0,386
Nierenfunktion eGFR	≥90, 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,512
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1570, 1329, 1580, 1335, 1546, 1556, 1345, 1564			
Studie 1245.28			
Woche 208 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=35,245; p=0,214
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,949
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,638
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=46,890; p=0,170
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,841
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,484
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,917
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,784
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 1535, 1364, 1543, 1370, 1511, 1521, 1380, 1529			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse zur Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen ergaben sich in Studie 1245.23/1245.31 in den Subgruppen Diabetesdauer für Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin sowie in der Subgruppe Baseline-HbA1c für Empagliflozin 10 mg+Metformin Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Responder-Analyse zur Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 104 Wochen ergaben sich in Studie 1245.28 keine Hinweise auf Interaktion. Die Subgruppenanalysen nach 208 Wochen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

			Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	9	4 (44,4)	0,81 [0,06; 10,95]	1,11 [0,30; 4,07]	4,44 [-49,39; 58,28]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	6	0	n. k.	0,17 [0,01; 2,92]	-40,00 [-82,94; 2,94]
	Placebo+Metformin	5	2 (40,0)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	22	5 (22,7)	1,78 [0,41; 7,73]	1,53 [0,47; 5,03]	7,91 [-14,14; 29,96]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	24	6 (25,0)	2,03 [0,49; 8,39]	1,69 [0,54; 5,27]	10,19 [-11,72; 32,09]
	Placebo+Metformin	27	4 (14,8)			
>5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	44	20 (45,5)	12,98 [2,76; 61,06]	7,50 [1,88; 29,86]	39,39 [22,58; 56,21]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	45	13 (28,9)	6,32 [1,32; 30,35]	4,77 [1,15; 19,71]	22,83 [7,28; 38,37]
	Placebo+Metformin	33	2 (6,1)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	54	19 (35,2)	2,81 [1,10; 7,22]	2,16 [1,04; 4,47]	18,86 [2,45; 35,27]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	56	15 (26,8)	1,85 [0,71; 4,85]	1,64 [0,76; 3,54]	10,46 [-5,09; 26,00]
	Placebo+Metformin	49	8 (16,3)			
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	21	10 (47,6)	n. k.	16,23 [1,02; 257,81]	47,62 [26,26; 68,98]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	19	4 (21,1)	n. k.	7,65 [0,44; 132,16]	21,05 [2,72; 39,38]
	Placebo+Metformin	16	0			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 884–889; 796–799

BMI: Body-Mass-Index; DBP: Diastolischer Blutdruck; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k. nicht kalkulierbar; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23/1245.31 mit einem Hinweis auf Interaktion (Diabetesdauer [10 mg und 25 mg]) und Baseline-HbA1c [10 mg]) waren in Bezug auf die Responder-Analyse zur Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen bei unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Patienten mit einer Diabetesdauer >5 Jahren erreichten bei der Behandlung mit Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin deutlich öfter einen SBP/DBP <140/<85 mmHg als Patienten mit einer Diabetesdauer <1 Jahr bzw. >1–5 Jahre. Die Effektschätzer waren jedoch überwiegend gleichgerichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Gruppe lässt sich keine Effektmodifikation von der Diabetesdauer auf die Blutdrucksenkung ableiten.

Bezüglich Baseline-HbA1c wurde in keiner Kategorie ein signifikanter Effekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin bezüglich der Erreichung des Blutdruck-Zielwerts SBP/DBP <140/<85 mmHg festgestellt. Für den Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin wurde in beiden Kategorien des Baseline-HbA1c ein signifikanter Vorteil bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg festgestellt.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für eine Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen bei unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 208Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 208 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	250	52 (20,8)	3,31 [1,88; 5,86]	2,82 [1,70; 4,68]	13,42 [7,42; 19,43]
	Glimepirid+Metformin	244	18 (7,4)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	73	8 (11,0)	1,35 [0,47; 3,94]	1,32 [0,50; 3,45]	2,63 [-6,66; 11,91]
	Glimepirid+Metformin	84	7 (8,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 1366-1370						

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c

Die Effektschätzer der Subgruppe in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion nach 208 Wochen (Baseline-HbA1c) waren in Bezug auf die Erreichung einer Blutdrucksenkung

auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Erreichung einer Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ableiten.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Subgruppenanalyse für Gesamtrate UE

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert^2) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,884	I^2=0,000; p=0,979
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=48,965; p=0,118	I^2=0,000; p=0,571
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,942	I^2=0,000; p=0,762
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,985	I^2=0,000; p=0,950
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,676	I^2=0,000; p=0,972
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,680	I^2=0,000; p=0,750
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,653	I^2=0,000; p=0,496
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,691	I^2=52,121; p=0,124
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1841, 1238, 1864, 1271, 1691, 1779, 1296, 1814			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,783
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,485
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,550
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,660

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,898
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,672
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,614
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,498
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3477, 2222, 3502, 2255, 3258 3415, 2280, 3450			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,827
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,609
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,505
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,711
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,795
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,781
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,667
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=4,915; p=0,349
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 3433, 2178, 3456, 2211, 3214, 3371, 2236, 3406			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Gesamtrate UE ergab sich in Studie 1245.23/1245.31 für Empagliflozin 10 mg+ Metformin ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich Altersgruppen. Dieser war in der höheren Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin nicht zu beobachten. In dieser Gruppe ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich Nierenfunktion.

In der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen ergab sich kein Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion. Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt bis Woche 104 lieferten konsistente Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit UE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	56	48 (85,7)	2,96 [1,13; 7,74]	1,29 [1,03; 1,61]	19,05 [2,87; 35,23]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	58	38 (65,5)	0,93 [0,41; 2,10]	0,98 [0,75; 1,29]	-1,15 [-19,25; 16,95]
	Placebo+Metformin	48	32 (66,7)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	123	91 (74,0)	0,77 [0,42; 1,39]	0,94 [0,82; 1,08]	-4,70 [-15,33; 5,92]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	115	78 (67,8)	0,57 [0,32; 1,02]	0,86 [0,74; 1,01]	-10,86 [-22,07; 0,35]
	Placebo+Metformin	122	96 (78,7)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	32	29 (90,6)	1,77 [0,38; 8,28]	1,08 [0,89; 1,31]	6,75 [-9,67; 23,17]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	36	27 (75,0)	0,57 [0,17; 1,94]	0,89 [0,70; 1,14]	-8,87 [-28,05; 10,30]
	Placebo+Metformin	31	26 (83,9)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	6	4 (66,7)	n. k.	0,83 [0,41; 1,71]	-13,33 [-64,83; 38,16]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	5	5 (100,0)	n. k.	1,22 [0,73; 2,06]	20,00 [-15,06; 55,06]
	Placebo+Metformin	5	4 (80,0)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	73 (76,0)	1,28 [0,67; 2,44]	1,07 [0,90; 1,27]	4,77 [-7,75; 17,28]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	92	65 (70,7)	0,97 [0,52; 1,83]	0,99 [0,83; 1,19]	-0,62 [-13,67; 12,42]

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Placebo+Metformin	94	67 (71,3)			
	Empagliflozin 10 mg+Metformin	112	92 (82,1)	0,94 [0,46; 1,92]	0,99 [0,87; 1,12]	-0,86 [-11,08; 9,37]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	108	72 (66,7)	0,41 [0,21; 0,79]	0,80 [0,68; 0,94]	-16,33 [-27,88;-4,79]
	Placebo+Metformin	100	83 (83,0)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	9	7 (77,8)	2,40 [0,30; 19,36]	1,17 [0,69; 1,98]	11,11 [-26,96; 49,18]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	14	11 (78,6)	1,95 [0,32; 11,77]	1,18 [0,73; 1,91]	11,90 [-22,35; 46,16]
	Placebo+Metformin	12	8 (66,7)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1230–1237; 1808–1820

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate;; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23/1245.31 mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen [10 mg], Nierenfunktion eGFR [25 mg]) waren in Bezug auf die Gesamtrate UE überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Patienten <50 Jahren zeigten bei der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin ein signifikant erhöhtes Risiko für UE im Gegensatz zu älteren Patienten, bei denen der Effektschätzer ein geringeres Risiko und das Konfidenzintervall keinen Unterschied im Vergleich zu Placebo+Metformin zeigte. Darüber hinaus wurde in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kein Unterschied zwischen den Subgruppen festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass kein erhöhtes Risiko für UE für Patienten <50 Jahre durch die Einnahme von Empagliflozin 10 mg+Metformin besteht.

Patienten mit einer Nierenfunktion von 60–<90 ml/min/1,73 m² zeigten bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikant geringeres Risiko für UE gegenüber Placebo+Metformin. Dieser Effekt war weder bei Patienten mit anderen Baseline-Nierenfunktionen, noch bei Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für Gesamtrate UE im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=44,628; p=0,179	I^2=0,000; p=0,672
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=18,048; p=0,301	I^2=0,000; p=0,750
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,570	I^2=0,000; p=0,697
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,549	I^2=0,000; p=0,831
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,519	I^2=0,000; p=1,000
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,571	I^2=0,000; p=0,807
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=67,160; p=0,028	I^2=0,000; p=0,816
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,531	I^2=0,000; p=0,662
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3437, 3134, 3450, 3149, 3371, 3407, 3164, 3424			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=33,640; p=0,220
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=39,588; p=0,174
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=6,164; p=0,302
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,767
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,909
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0;000; p=0,754
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,606
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 6562, 5933, 6577, 5948, 6473, 6532, 5963, 6549			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=59,121; p=0,118
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75	-	I^2=72,285; p=0,013

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
	Jahre; ≥75 Jahre		
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,575
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=66,447; p=0,084
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,897
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,989
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,508
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,600
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6496, 5867, 6509, 5882, 6407, 6466, 5897, 6483			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität			

Für Harnwegsinfektionen ergab sich in Studie 1245.23/1245.31 ein Hinweis auf eine Interaktion mit der Subgruppe Geschlecht und ein Beleg für eine Interaktion mit der Subgruppe Baseline-BMI für die Empagliflozin 10 mg+Metformin-Dosierung.

In der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen ergab sich ein Beleg auf Interaktion hinsichtlich Altersgruppen sowie ein Hinweis auf Interaktion hinsichtlich Geschlecht und Baseline-HbA1c. Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt bis Woche 104 lieferten ähnliche Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	2 (1,6)	0,39 [0,07; 2,07]	0,37 [0,07; 1,86]	-2,75 [-7,08; 1,58]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	3 (2,5)	0,55 [0,13; 2,38]	0,57 [0,14; 2,33]	-1,87 [-6,51; 2,78]
	Placebo+Metformin	115	5 (4,3)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	25 (27,2)	1,22 [0,62; 2,40]	1,18 [0,71; 1,95]	4,10 [-8,46; 16,65]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	17 (18,3)	0,72 [0,35; 1,48]	0,79 [0,45; 1,40]	-4,80 [-16,49; 6,89]
	Placebo+Metformin	91	21 (23,1)			
Baseline-BMI						
<25 kg/m^2	Empagliflozin 10 mg+Metformin	45	3 (6,7)	1,71 [0,27; 10,83]	1,70 [0,30; 9,72]	2,75 [-6,28; 11,77]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	41	2 (4,9)	1,23 [0,16; 9,25]	1,24 [0,18; 8,45]	0,96 [-7,52; 9,43]
	Placebo+Metformin	51	2 (3,9)			
25– <30 kg/m^2	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	7 (7,3)	0,34 [0,13; 0,87]	0,38 [0,16; 0,88]	-11,99 [-21,94; -2,03]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	81	10 (12,3)	0,60 [0,25; 1,42]	0,64 [0,31; 1,33]	-6,93 [-18,04; 4,17]
	Placebo+Metformin	83	16 (19,3)			
30– <35 kg/m^2	Empagliflozin 10 mg+Metformin	43	8 (18,6)	8,83 [1,53; 51,03]	4,00 [0,90; 17,76]	13,95 [0,73; 27,18]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	51	3 (5,9)	1,46 [0,22; 9,74]	1,27 [0,22; 7,22]	1,23 [-7,79; 10,25]
	Placebo+Metformin	43	2 (4,7)			
≥35 kg/m^2	Empagliflozin 10 mg+Metformin	33	9 (27,3)	1,38 [0,42; 4,52]	1,32 [0,53; 3,26]	6,58 [-14,59; 27,76]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	41	5 (12,2)	0,50 [0,13; 1,85]	0,59 [0,20; 1,75]	-8,49 [-26,32; 9,33]
	Placebo+Metformin	29	6 (20,7)			

			Patienten mit Harnwegsinfektionen	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3433–3436, 3156–3163						

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppe Geschlecht waren in der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin in Bezug auf die Harnwegsinfektionen nicht gleichgerichtet. In beiden Dosierungen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten. Dabei lag der Effektschätzer bei den männlichen Patienten eher zu Gunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin und bei den Frauen eher zugunsten von Placebo+Metformin. Da die Effekte nicht signifikant waren, lässt sich somit keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Die Effektschätzer der Subgruppe Baseline-BMI waren in beiden Dosierungen überwiegend gleichgerichtet. Für Baseline-BMI 25–<30 kg/m² waren die Effektschätzer nicht gleichgerichtet, wobei der Effektschätzer hier zu Gunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin lag, für Empagliflozin 25 mg+Metformin war der Effekt nicht signifikant. In der Gruppe mit Baseline-BMI 30–<35 kg/m² deutet sich ein Nachteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin an, der für OR und RD auch signifikant war. Da die Effekte insgesamt überwiegend nicht signifikant waren, lässt sich keine Effektmodifikation im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	28 (14,2)	1,13 [0,64; 1,99]	1,12 [0,68; 1,83]	1,48 [-5,15; 8,10]
	Glimepirid+Metformin	212	27 (12,7)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	46 (11,6)	0,82 [0,54; 1,23]	0,84 [0,58; 1,20]	-2,26 [-6,85; 2,32]
	Glimepirid+Metformin	417	58 (13,9)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	25 (17,2)	2,20 [1,03; 4,71]	1,96 [1,01; 3,82]	8,44 [0,54; 16,34]
	Glimepirid+Metformin	125	11 (8,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	6 (21,4)	0,91 [0,25; 3,29]	0,93 [0,34; 2,52]	-1,65 [-23,86; 20,56]
	Glimepirid+Metformin	26	6 (23,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5925–5932						
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	46 (10,6)	1,81 [1,10; 2,99]	1,72 [1,09; 2,74]	4,47 [0,76; 8,18]
	Glimepirid+Metformin	421	26 (6,2)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	106 (31,8)	1,23 [0,89; 1,70]	1,14 [0,91; 1,44]	3,98 [-2,85; 10,80]
	Glimepirid+Metformin	359	100 (27,9)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	32 (16,2)	1,08 [0,63; 1,85]	1,08 [0,69; 1,69]	1,15 [-5,90; 8,20]
	Glimepirid+Metformin	212	32 (15,1)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	69 (17,5)	1,00 [0,69; 1,43]	1,00 [0,74; 1,35]	-0,04 [-5,26; 5,19]
	Glimepirid+Metformin	417	73 (17,5)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	43 (29,7)	3,80 [1,92; 7,53]	2,85 [1,61; 5,05]	19,26 [10,10; 28,42]
	Glimepirid+Metformin	125	13 (10,4)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	8 (28,6)	0,95 [0,29; 3,09]	0,93 [0,41; 2,11]	-2,20 [-26,58; 22,19]
	Glimepirid+Metformin	26	8 (30,8)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	121 (20,7)	1,48 [1,10; 2,00]	1,37 [1,07; 1,76]	5,61 [1,23; 9,99]
	Glimepirid+Metformin	589	89 (15,1)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	31 (17,1)	0,85 [0,50; 1,45]	0,88 [0,57; 1,36]	-2,24 [-10,09; 5,60]
	Glimepirid+Metformin	191	37 (19,4)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6492 – 6496, 5859 – 5867, 5878 - 5882

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

In den Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Beleg (Altersgruppen) bzw. Hinweis (Geschlecht und Baseline-HbA1c) auf Interaktion in Bezug auf Harnwegsinfektionen überwiegend gleichgerichtet.

In den Subgruppenanalysen nach Geschlecht zeigten Männer einen signifikanten Unterschied im Risiko für Harnwegsinfektionen zu Ungunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin. Das 95%-Konfidenzintervall des RR für Männer [1,09; 2,74] überdeckte das RR für die Gesamtpopulation (RR 1,23; 95%-KI [0,99; 1,52]). Bei Frauen ergab sich bei generell höheren Inzidenzen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Altersgruppe 65 – <75 Jahre ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Glimepirid+Metformin im Vergleich zu Empagliflozin+Metformin. Das Ergebnis für die Altersgruppe ≥75 Jahre zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Risiko für Harnwegsinfektionen zwischen den Behandlungsgruppen, genauso wie die Ergebnisse für die jüngeren Altersgruppen. Insgesamt betrachtet waren die Ergebnisse nach Altersgruppen daher heterogen und ohne eindeutige Trends.

Bei keiner der Subgruppen nach Baseline-HbA1c zeigte sich im Vergleich der Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin ein signifikanter Unterschied im Risiko für Harnwegsinfektionen.

Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,738	I^2=0,000; p=0,826
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,922	I^2=0,000; p=0,442
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=22,209; p=0,277	I^2=0,675; p=0,365
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,724	I^2=0,000; p=0,993
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,908	I^2=0,000; p=0,992
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=33,454; p=0,212	I^2=20,567; p=0,287
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,770	I^2=0,000; p=0,869
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,600	I^2=0,000; p=0,877
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3442, 3143, 3457, 3154, 3397, 3416, 3173, 3431			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=10,649; p=0,290
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=25,004; p=0,261
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,499
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,707
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,987

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=5,120; p=0,367
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=25,297; p=0,260
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,479
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.6567, 5942, 6586, 5953, 6522, 6541, 5972, 6556			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=46,690; p=0,171
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=10,061; p=0,343
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,460
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,501
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,831
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,396
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,602
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,689
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6501, 5876, 6516, 5887, 6456, 6475, 5906, 6490			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

In Studie 1245.23/1245.31 ergab sich kein Hinweis auf Interaktion.

In Studie 1245.28 ergab sich in der finalen Analyse nach 208 Wochen ein Hinweis auf Interaktion hinsichtlich Geschlecht. Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt bis Woche 104 lieferten ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Genital-infektionen während 208 Wochen n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	48 (11,1)	5,68 [2,75; 11,74]	5,20 [2,58; 10,46]	8,97 [5,70; 12,24]
	Glimepirid+Metformin	421	9 (2,1)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	56 (16,8)	3,33 [1,96; 5,64]	2,88 [1,78; 4,64]	10,97 [6,27; 15,66]
	Glimepirid+Metformin	359	21 (5,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6497 - 6501						

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (Geschlecht) waren in Bezug auf die Genitalinfektionen gleichgerichtet. Sowohl Männer als auch Frauen zeigten einen signifikanten Unterschied im Risiko für Genitalinfektionen zu Ungunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für Genitalinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,420	I^2=0,000; p=0,624
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,974	I^2=0,000; p=0,955
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,808	I^2=0,000; p=0,618
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,856	I^2=0,000; p=0,881
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,999	I^2=0,000; p=0,998
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,881	I^2=0,000; p=0,420
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,882	I^2=0,000; p=0,543
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,790	I^2=0,000; p=0,885
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3801, 3648, 3809, 3654, 3777, 3787, 3664, 3795			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,450
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=48,226; p=0,122
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,522
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=50,712; p=0,154
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=1,000
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,961
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,802
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,819
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 7258, 6942, 7268, 6948, 7234, 7244, 6958, 7252			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=32,363; p=0,224
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=57,261; p=0,071
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,752

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=66,690; p=0,083
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,999
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,849
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,532
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,404
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 7186, 6870, 7194, 6876, 7162, 7172, 6886, 7180			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

In der Studie 1245.23/1245.31 zeigte sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion mit Subgruppen.

In der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen ergaben sich zwei Hinweise auf Interaktionen beim Endpunkt MACE-3-Ereignisse mit den Subgruppen Alter und Baseline-HbA1c. Diese Ergebnisse waren konsistent mit den Subgruppenanalysen nach 104 Wochen.

Studie 1245.28

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit MACE-3 n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	1 (0,5)	0,35 [0,04; 3,43]	0,36 [0,04; 3,42]	-0,91 [-2,78; 0,97]
	Glimepirid+Metformin	212	3 (1,4)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	8 (2,0)	2,22 [0,66; 7,49]	2,11 [0,64; 6,96]	1,07 [-0,61; 2,74]
	Glimepirid+Metformin	417	4 (1,0)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	1 (0,7)	0,17 [0,02; 1,40]	0,14 [0,02; 1,18]	-4,11 [-8,09; -0,13]
	Glimepirid+Metformin	125	6 (4,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	1 (3,6)	0,41 [0,03; 4,95]	0,46 [0,05; 4,82]	-4,12 [-16,46; 8,21]
	Glimepirid+Metformin	26	2 (7,7)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	6 (1,0)	0,51 [0,19; 1,37]	0,50 [0,19; 1,34]	-1,01 [-2,41; 0,39]
	Glimepirid+Metformin	589	12 (2,0)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	5 (2,8)	1,80 [0,42; 7,66]	1,76 [0,43; 7,25]	1,19 [-1,78; 4,16]
	Glimepirid+Metformin	191	3 (1,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 6934–6941, 6944–6947						

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	1 (0,5)	0,22 [0,03; 1,86]	0,22 [0,03; 1,83]	-1,85 [-4,12; 0,42]
	Glimepirid+Metformin	212	5 (2,4)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	11 (2,8)	1,50 [0,59; 3,78]	1,45 [0,59; 3,57]	0,87 [-1,22; 2,96]
	Glimepirid+Metformin	417	8 (1,9)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	2 (1,4)	0,21 [0,04; 0,99]	0,19 [0,04; 0,87]	-5,82 [-10,73; -0,91]
	Glimepirid+Metformin	125	9 (7,2)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	1 (3,6)	0,27 [0,03; 2,83]	0,31 [0,03; 2,79]	-7,97 [-22,04; 6,11]
	Glimepirid+Metformin	26	3 (11,5)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	9 (1,5)	0,42 [0,19; 0,93]	0,43 [0,20; 0,94]	-2,02 [-3,82; -0,22]
	Glimepirid+Metformin	589	21 (3,6)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	6 (3,3)	1,73 [0,47; 6,37]	1,58 [0,45; 5,52]	1,22 [-2,08; 4,53]
	Glimepirid+Metformin	191	4 (2,1)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 6862 – 6870, 6872 - 6876

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion nach 208 Wochen (Altersgruppen, Baseline-HbA1c) waren in Bezug auf die MACE-3-Ereignisse nicht gleichgerichtet.

Bezüglich MACE-3-Ereignissen lag der Effektschätzer in allen Altersgruppen, bis auf die Gruppe der 50–<65-Jährigen zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin. Der Effektschätzer für die Gruppe der 65–<75-Jährigen war signifikant zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Der Effektschätzer für das Risiko eines MACE-3 Ereignisses für Patienten mit einem Baseline-HbA1c <8,5 % ergab ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Der Effektschätzer für Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % war nicht gleichgerichtet, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Da die Ergebnisse weitgehend nicht signifikant waren, lässt sich somit insgesamt keine Effektmodifikation für MACE-3-Ereignisse ableiten.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,943	I^2=0,000; p=0,973
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,569	I^2=0,000; p=0,814
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,468	I^2=37,512; p=0,202
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,381	I^2=0,000; p=0,531
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,993	I^2=0,000; p=0,952
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,903	I^2=0,000; p=0,822
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,819	I^2=0,000; p=0,853
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,576	I^2=0,000; p=0,660
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1851, 1256, 1878, 1281, 1743, 1797, 1314, 1828			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,571
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=22,430; p=0,276
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=30,774; p=0,228
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,417
Länder	Individuell	-	I^2=0,000; p=0,908
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=26,457; p=0,253

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=68,398; p=0,023
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,414
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3487, 2240, 3520, 2265, 3356, 3433, 2298, 3464			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,542
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,900
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,511
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,651
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,768
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,599
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=67,668; p=0,026
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,639
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 3443, 2196, 3470, 2221, 3312, 3389, 2254, 3420			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set; UE: Unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Hinsichtlich Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zeigte sich in Studie 1245.23/1245.31 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion.

In der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion mit der Subgruppe Baseline-BMI. Die Ergebnisse waren konsistent mit den Subgruppenanalysen nach 104 Wochen.

Studie 1245.28

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE	Behandlungseffekt Empagliflozin+Met-formin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	3 (2,3)	0,42 [0,10; 1,71]	0,43 [0,11; 1,67]	-3,07 [-7,96; 1,83]
	Glimepirid+Metformin	112	6 (5,4)			
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	20 (7,0)	2,01 [0,95; 4,28]	1,94 [0,95; 3,98]	3,41 [-0,23; 7,06]
	Glimepirid+Metformin	303	11 (3,6)			
30– <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	6 (2,8)	0,47 [0,17; 1,25]	0,47 [0,18; 1,23]	-3,11 [-6,93; 0,72]
	Glimepirid+Metformin	220	13 (5,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	10 (7,4)	2,79 [0,85; 9,12]	2,67 [0,86; 8,30]	4,59 [-0,54; 9,73]
	Glimepirid+Metformin	145	4 (2,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2290–2297						

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Met-formin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	3 (2,3)	0,35 [0,09; 1,39]	0,37 [0,10; 1,38]	-3,96 [-9,12; 1,20]
	Glimepirid+Metformin	112	7 (6,3)			
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	24 (8,5)	1,12 [0,61; 2,03]	1,11 [0,64; 1,93]	0,86 [-3,54; 5,26]
	Glimepirid+Metformin	303	23 (7,6)			
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	7 (3,3)	0,44 [0,18; 1,08]	0,45 [0,19; 1,07]	-4,00 [-8,18; 0,18]
	Glimepirid+Metformin	220	16 (7,3)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	14 (10,3)	2,65 [0,99; 7,12]	2,49 [0,98; 6,29]	6,16 [0,11; 12,21]
	Glimepirid+Metformin	145	6 (4,1)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 2246 - 2254

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Beleg für Interaktion nach 208 Wochen (Baseline-BMI) waren in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE nicht gleichgerichtet.

Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE traten bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin seltener auf in den Subgruppen mit Baseline-BMI <25 kg/m² und 30–<35 kg/m². In den Subgruppen mit Baseline-BMI 25–<30 kg/m² und ≥35 kg/m² traten Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE häufiger auf verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Da die Effekte bezüglich Baseline-BMI nicht signifikant waren, lässt sich insgesamt keine Effektmodifikation für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE ableiten.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,412	I^2=0,000; p=0,752
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=18,325; p=0,299	I^2=0,000; p=0,654
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=63,505; p=0,065	I^2=61,776; p=0,073
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,761	I^2=0,000; p=0,626
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,888	I^2=0,000; p=0,990
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,735	I^2=0,000; p=0,518
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,404	I^2=0,000; p=0,888
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=20,699; p=0,283	I^2=0,000; p=0,579
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1856, 1265, 1885, 1286, 1769, 1806, 1323, 1835			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,726
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,826
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,445
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=12,054; p=0,286
Länder	individuell	-	I^2=10,006; p=0,324
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,917
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=51,934; p=0,100
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,739
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3492, 2249, 3529, 2270, 3405, 3442, 2307, 3471			

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,470
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,810
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,703
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,591
Länder	individuell	-	I^2=22,294; p=0,166
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,956
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=18,346; p=0,299
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,782
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 3448, 2205, 3477, 2226, 3361, 3398, 2263, 3427			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

In der Studie 1245.23/1245.31 zeigte sich für beide Empagliflozin-Dosierungen ein Hinweis auf eine Interaktion des Endpunkts SUE mit der Subgruppe Diabetesdauer.

In der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen ergab sich ein Hinweis auf Interaktion des Endpunkts SUE mit den Subgruppen nach Herkunftsland. Die Subgruppenanalysen nach 104 Wochen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahr	Empagliflozin 10 mg+Metformin	20	1 (5,0)	n. k.	2,71 [0,12; 62,70]	5,00 [-4,55; 14,55]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	20	2 (10,0)	n. k.	4,52 [0,23; 88,38]	10,00 [-3,15; 23,15]
	Placebo+Metformin	18	0			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	78	7 (9,0)	2,57 [0,64; 10,35]	2,48 [0,67; 9,26]	5,36 [-2,15; 12,87]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	69	5 (7,2)	1,95 [0,45; 8,52]	2,01 [0,50; 8,09]	3,63 [-3,69; 10,95]
	Placebo+Metformin	83	3 (3,6)			
>5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	119	8 (6,7)	0,40 [0,16; 0,98]	0,44 [0,20; 0,99]	-8,52 [-16,73; -0,30]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	125	8 (6,4)	0,38 [0,16; 0,93]	0,42 [0,19; 0,94]	-8,84 [-16,94; -0,73]
	Placebo+Metformin	105	16 (15,2)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1879–1884

KI: Konfidenzintervall; n. k. nicht kalkulierbar, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppe in Studie 1245.23/1245.31 mit einem Hinweis auf Interaktion (Diabetesdauer) waren in Bezug auf die Subgruppe SUE nicht gleichgerichtet.

In der Gruppe mit einer Diabetesdauer >5 Jahre traten in den Gruppen mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin signifikant weniger SUE auf als mit Placebo+Metformin. In den anderen beiden Ausprägungen der Diabetesdauer zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es lässt sich insgesamt keine Effektmodifikation für SUE ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	27 (20,6)	2,36 [1,11; 5,04]	2,10 [1,09; 4,04]	10,79 [1,94; 19,64]
	Glimepirid+Metformin	112	11 (9,8)			
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	39 (13,7)	1,68 [0,99; 2,85]	1,60; [1,00; 2,56]	5,15 [0,06; 10,25]
	Glimepirid+Metformin	303	26 (8,6)			
30– <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	33 (15,4)	1,41 [0,81; 2,45]	1,26 [0,78; 2,02]	3,15 [-3,35; 9,64]
	Glimepirid+Metformin	220	27 (12,3)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	20 (14,7)	0,75 [0,40; 1,42]	0,79 [0,47; 1,34]	-3,91 [-12,61; 4,78]
	Glimepirid+Metformin	145	27 (18,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2299–2306						

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Länder						
Argentinien	Empagliflozin 25 mg+Metformin	57	8 (14,0)	1,05 [0,36; 3,01]	1,04 [0,42; 2,57]	0,48 [-12,08; 13,03]
	Glimepirid+Metformin	59	8 (13,6)			
Österreich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	18	7 (38,9)	0,38 [0,09; 1,60]	0,71 [0,35; 1,43]	-16,11 [-47,46; 15,23]
	Glimepirid+Metformin	20	11 (55,0)			
Kanada	Empagliflozin 25 mg+Metformin	54	15 (27,8)	1,45 [0,58; 3,64]	1,33 [0,66; 2,68]	6,94 [-9,63; 23,52]
	Glimepirid+Metformin	48	10 (20,8)			
Kolumbien	Empagliflozin 25 mg+Metformin	16	5 (31,3)	6,64 [0,54; 82,24]	2,81 [0,39; 20,49]	20,14 [-10,48; 50,76]
	Glimepirid+Metformin	9	1 (11,1)			
Tschechische Republik	Empagliflozin 25 mg+Metformin	36	7 (19,4)	0,57 [0,19; 1,68]	0,65 [0,29; 1,50]	-10,29 [-29,88; 9,31]
	Glimepirid+Metformin	37	11 (29,7)			
Finnland	Empagliflozin 25 mg+Metformin	25	5 (20,0)	1,19 [0,33; 4,36]	0,82 [0,32; 2,09]	-4,44 [-24,53; 15,64]
	Glimepirid+Metformin	45	11 (24,4)			
Hong Kong	Empagliflozin 25 mg+Metformin	18	4 (22,2)	0,47 [0,09; 2,40]	0,58 [0,19; 1,74]	-16,24 [-48,92; 16,45]
	Glimepirid+Metformin	13	5 (38,5)			
Indien	Empagliflozin 25 mg+Metformin	72	5 (6,9)	n.k.	14,32 [0,80; 254,74]	6,94 [1,07; 12,82]
	Glimepirid+Metformin	94	0 (0)			
Italien	Empagliflozin 25 mg+Metformin	22	3 (13,6)	0,85 [0,14; 5,05]	1,14 [0,26; 5,06]	1,64 [-17,54; 20,82]
	Glimepirid+Metformin	25	3 (12,0)			
Malaysia	Empagliflozin 25 mg+Metformin	40	7 (17,5)	0,45 [0,14; 1,39]	0,54 [0,23; 1,29]	-14,64 [-35,57; 6,28]
	Glimepirid+Metformin	28	9 (32,1)			
Mexiko	Empagliflozin 25 mg+Metformin	63	10 (15,9)	1,28 [0,48; 3,39]	1,27 [0,55; 2,93]	3,37 [-8,45; 15,20]
	Glimepirid+Metformin	72	9 (12,5)			

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Niederlande	Empagliflozin 25 mg+Metformin	18	4 (22,2)	3,06 [0,28; 33,83]	2,44 [0,31; 19,16]	13,13 [-12,51; 38,77]
	Glimepirid+Metformin	11	1 (9,1)			
Norwegen	Empagliflozin 25 mg+Metformin	17	4 (23,5)	0,39 [0,10; 1,59]	0,51 [0,20; 1,34]	-22,30 [-50,66; 6,05]
	Glimepirid+Metformin	24	11 (45,8)			
Philippinen	Empagliflozin 25 mg+Metformin	39	10 (25,6)	1,48 [0,49; 4,42]	1,36 [0,58; 3,19]	6,72 [-11,91; 25,35]
	Glimepirid+Metformin	37	7 (18,9)			
Portugal	Empagliflozin 25 mg+Metformin	4	1 (25,0)	n.k.	2,40 [0,13; 44,41]	25,00 [-17,43; 67,43]
	Glimepirid+Metformin	3	0 (0)			
Südafrika	Empagliflozin 25 mg+Metformin	51	7 (13,7)	0,48 [0,17; 1,36]	0,57 [0,25; 1,33]	-10,27 [-25,42; 4,87]
	Glimepirid+Metformin	50	12 (24,0)			
Spanien	Empagliflozin 25 mg+Metformin	43	12 (27,9)	0,98 [0,37; 2,59]	0,99 [0,49; 1,98]	-0,30 [-19,77; 19,17]
	Glimepirid+Metformin	39	11 (28,2)			
Schweden	Empagliflozin 25 mg+Metformin	33	6 (18,2)	0,48 [0,14; 1,69]	0,55 [0,22; 1,37]	-15,15 [-38,15; 7,85]
	Glimepirid+Metformin	24	8 (33,3)			
Schweiz	Empagliflozin 25 mg+Metformin	3	1 (33,3)	n.k.	1,50 [0,10; 22,62]	33,33 [-20,01; 86,68]
	Glimepirid+Metformin	1	0 (0)			
Taiwan	Empagliflozin 25 mg+Metformin	23	7 (30,4)	1,14 [0,31; 4,19]	1,12 [0,44; 2,80]	3,16 [-23,29; 29,62]
	Glimepirid+Metformin	22	6 (27,3)			
Thailand	Empagliflozin 25 mg+Metformin	23	2 (8,7)	0,30 [0,05; 1,69]	0,36 [0,08; 1,62]	-15,30 [-35,62; 5,02]
	Glimepirid+Metformin	25	6 (24,0)			
Vereinigtes Königreich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	47	17 (36,2)	2,92 [1,07; 7,99]	2,22 [1,02; 4,83]	19,89 [2,27; 37,51]
	Glimepirid+Metformin	43	7 (16,3)			
Vereinigte Staaten	Empagliflozin 25 mg+Metformin	43	14 (32,6)	3,64 [1,25; 10,55]	2,77 [1,16; 6,58]	20,79 [4,23; 37,36]
	Glimepirid+Metformin	51	6 (11,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 3313 - 3358						

				Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SUE n (%)	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]

BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppenausprägungen für Herkunftsland in Studie 1245.28 waren in Bezug auf die SUE nach 208 Wochen nicht gleichgerichtet.

Die Subgruppenanalysen nach Herkunftsländern zeigten heterogene und größtenteils nicht signifikante Ergebnisse. Aufgrund der hohen Anzahl an Herkunftsländern waren die Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen gering, sodass die Ergebnisse nicht im Detail interpretierbar sind.

Die Subgruppenanalysen zum früheren Zeitpunkt nach 104 Wochen lieferten weitgehend ähnliche Ergebnisse.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für SUE im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-75: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=81,279; p=0,021	I^2=63,021; p=0,100
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,685	I^2=0,000; p=0,775
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,945	I^2=0,000; p=0,600
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=22,355; p=0,256	I^2=6,211; p=0,302
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,970	I^2=0,000; p=0,974
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,632	I^2=0,000; p=0,578
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,714	I^2=0,000; p=0,728
Nierenfunktion eGFR	≥≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,680	I^2=27,271; p=0,253
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2229, 2076, 2237, 2082, 2205, 2215, 2092, 2223			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=32,249; p=0,224
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,677
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=43,672; p=0,149
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=19,741; p=0,264
Länder	Individuell	-	I^2=0,000; p=0,992
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,811
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,964
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=19,743; p=0,288
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4201, 3885, 4211, 3891, 4177, 4187, 3901, 4195			
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,468
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,804

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=60,126; p=0,081
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,336
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,994
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,706
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=47,360; p=0,127
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=63,402; p=0,065
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4147, 3831, 4155, 4123, 4133, 3847, 4141			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Bezüglich bestätigter Hypoglykämien zeigte sich in Studie 1245.23/1245.31 für die Subgruppe Geschlecht ein Hinweis auf eine Interaktion von Empagliflozin 25 mg+Metformin und ein Beleg für eine Interaktion von Empagliflozin 10 mg+Metformin.

In Studie 1245.28 ergab sich in der Analyse nach 104 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion in der Subgruppe Diabetesdauer. Die Wiederholung der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen lieferte vergleichbare Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.23/1245.31						
Woche76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	8 (6,4)	7,64 [0,94; 62,14]	7,36 [0,94; 57,94]	5,53 [0,92; 10,14]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	5 (4,1)	4,93 [0,57; 42,89]	4,75 [0,56; 40,06]	3,26 [-0,67; 7,19]
	Placebo+Metformin	115	1 (0,9)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	0	n. k.	0,11 [0,01; 2,01]	-4,40 [-8,61; -0,18]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	2 (2,2)	0,46 [0,08; 2,58]	0,49 [0,09; 2,61]	-2,25 [-7,39; 2,90]
	Placebo+Metformin	91	4 (4,4)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2225–2228

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Ausprägungen der Subgruppe Geschlecht in Studie 1245.23/1245.31 mit einem Beleg (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. einem Hinweis (Empagliflozin 25 mg+Metformin) auf Interaktion waren in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien nicht gleichgerichtet.

Weibliche Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin zeigten, verglichen mit Placebo+Metformin, weniger bestätigte Hypoglykämien. Männliche Patienten hingegen zeigten häufiger bestätigte Hypoglykämien, verglichen mit Placebo+Metformin. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Beleg für und der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt waren. Da die Ergebnisse zudem nicht signifikant waren, wird hieraus keine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien von Empagliflozin+Metformin abgeleitet.

Studie 1245.28

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien) n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	79	2 (2,5)	0,11 [0,02; 0,48]	0,13 [0,03; 0,55]	-16,82 [-25,57; -8,08]
	Glimepirid+Metformin	93	18 (19,4)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	341	3 (0,9)	0,03 [0,01; 0,10]	0,04 [0,01; 0,13]	-20,25 [-24,73; -15,78]
	Glimepirid+Metformin	336	71 (21,1)			
>5–10 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	6 (2,8)	0,08 [0,03; 0,19]	0,10 [0,05; 0,24]	-24,21 [-30,60; -17,82]
	Glimepirid+Metformin	211	57 (27,0)			
>10 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	8 (6,1)	0,14 [0,06; 0,32]	0,20 [0,10; 0,41]	-24,61 [-33,28; -15,94]
	Glimepirid+Metformin	140	43 (30,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)S. 4203–4210						

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien) n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahr	Empagliflozin 25 mg+Metformin	79	2 (2,5)	0,08 [0,02; 0,37]	0,11 [0,03; 0,44]	-21,12 [-30,43; -11,82]
	Glimepirid+Metformin	93	22 (23,7)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	341	4 (1,2)	0,03 [0,01; 0,10]	0,05 [0,02; 0,13]	-23,83 [-28,60; -19,06]
	Glimepirid+Metformin	336	84 (25,0)			
>5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	345	18 (5,2)	0,12 [0,07; 0,20]	0,16 [0,10; 0,26]	-26,69 [-32,10; -21,28]
	Glimepirid+Metformin	351	112 (31,9)			
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	7 (5,3)	0,23 [0,09; 0,56]	0,27 [0,12; 0,61]	-14,30 [-22,60; -5,99]
	Glimepirid+Metformin	112	22 (19,6)			
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	10 (3,5)	0,08 [0,04; 0,15]	0,11 [0,06; 0,21]	-27,83 [-33,48; -22,19]
	Glimepirid+Metformin	303	95 (31,4)			
30– <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	5 (2,3)	0,05 [0,02; 0,14]	0,07 [0,03; 0,18]	-29,03 [-35,48; -22,57]
	Glimepirid+Metformin	220	69 (31,4)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	2 (1,5)	0,05 [0,01; 0,22]	0,07 [0,02; 0,27]	-20,60 [-27,65; -13,55]
	Glimepirid+Metformin	145	32 (22,1)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	313	14 (4,5)	0,16 [0,09; 0,29]	0,20 [0,11; 0,34]	-18,20 [-23,31; -13,08]
	Glimepirid+Metformin	322	73 (22,7)			
60– <90 ml/min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	440	10 (2,3)	0,05 [0,03; 0,10]	0,07 [0,04; 0,14]	-28,62 [-33,17; -24,07]
	Glimepirid+Metformin	437	135 (30,9)			
<60 ml/min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0 (0)	n.k.	0,08 [0,01; 1,26]	-47,62 [-68,98; -26,26]
	Glimepirid+Metformin	21	10 (47,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4149 - 4155, 3839 - 3847, 4135 - 4141						

			Patienten mit bestätigten Hypoglykämien)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	n (%)	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set						
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.						

Die Effektschätzer der Subgruppe mit einem Hinweis auf Interaktion nach 104 Wochen (Diabetesdauer) waren gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag.

Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich in allen Kategorien der Diabetesdauer ein gleichgerichteter signifikanter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Eine Effektmodifikation durch die Diabetesdauer auf die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren weitgehend ähnlich zu den Ergebnissen nach 104 Wochen.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien ableiten.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 bzw. 104/208

Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76/104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 16 bis 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=78,156; p=0,032	I^2=57,807; p=0,124
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,595	I^2=0,000; p=0,912
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,748	I^2=0,000; p=0,545
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=6,351; p=0,301	I^2=0,000; p=0,335
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,990	I^2=0,000; p=0,997
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,568	I^2=0,000; p=0,598
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,570	I^2=0,000; p=0,789
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,630	I^2=20,290; p=0,285
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2581, 2428, 2589, 2434, 2557, 2567, 2444, 2575			
Studie 1245.28			
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=78,478; p=0,031
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,799
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=15,617; p=0,314
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=47,240; p=0,169
Länder	Individuell	-	I^2=0,000; p=0,979
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,477
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,935
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=40,575; p=0,186
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4883, 4567, 4893, 4573, 4859, 4869, 4583, 4877			

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.28			
Woche 16 bis 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=57,426; p=0,125
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,928
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=48,304; p=0,145
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=26,994; p=0,242
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,988
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=28,425; p=0,242
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=54,129; p=0,088
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=70,186; p=0,035
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4825, 4509, 4833, 4515, 4801, 4811, 4525, 4819			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 ergab sich in der Studie 1245.23/1245.31 ein Hinweis auf eine Interaktion von Empagliflozin 25 mg+Metformin und ein Beleg von Empagliflozin 10 mg+Metformin in der Subgruppe Geschlecht.

Für Studie 1245.28 ergaben sich in der Analyse nach 104 Wochen ein Beleg auf eine Interaktion in der Subgruppe Geschlecht und zwei Hinweise auf Interaktionen in den Subgruppen Baseline-HbA1c und Nierenfunktion. Die Wiederholung der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen lieferte ähnliche Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

			Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 16 bis Woche76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	6 (4,8)	5,64 [0,67; 47,63]	5,52 [0,68; 45,16]	3,93 [-0,18; 8,04]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	3 (2,5)	2,90 [0,30; 28,34]	2,85 [0,30; 27,02]	1,61 [-1,64; 4,86]
	Placebo+Metformin	115	1 (0,9)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	0	n. k.	0,11 [0,01; 2,01]	-4,40 [-8,61; -0,18]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	1 (1,1)	0,22 [0,02; 2,05]	0,25 [0,03; 2,15]	-3,32 [-8,02; 1,38]
	Placebo+Metformin	91	4 (4,4)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2577–2580

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppe bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 mit einem Beleg in der Empagliflozin 10 mg+Metformin und einem Hinweis in der Empagliflozin 25 mg-Dosierung auf Interaktion bei Geschlecht waren nicht gleichgerichtet.

Weibliche Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin zeigten, verglichen mit Placebo+Metformin, weniger bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16. Männliche Patienten hingegen zeigten häufiger bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16, verglichen mit Placebo+ Metformin. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Beleg für und der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt war. Da die Ergebnisse zudem nicht signifikant waren, wird hieraus keine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien ab Woche 16 von Empagliflozin+Metformin abgeleitet.

Studie 1245.28

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104/208 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	4 (0,9)	0,04 [0,01; 0,10]	0,05 [0,02; 0,12]	-19,26 [-23,20; -15,32]
	Glimepirid+Metformin	421	85 (20,2)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	9 (2,7)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,09; 0,35]	-12,90 [-17,03; -8,76]
	Glimepirid+Metformin	359	56 (15,6)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	9 (1,5)	0,06 [0,03; 0,13]	0,08 [0,04; 0,15]	-18,49 [-21,88; -15,11]
	Glimepirid+Metformin	589	118 (20,0)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	4 (2,2)	0,16 [0,06; 0,48]	0,18 [0,07; 0,52]	-9,83 [-14,92; -4,74]
	Glimepirid+Metformin	191	23 (12,0)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	313	8 (2,6)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,08; 0,35]	-12,54 [-16,84; -8,23]
	Glimepirid+Metformin	318	48 (15,1)			
60–<90 ml/ min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	439	5 (1,1)	0,05 [0,02; 0,12]	0,06 [0,02; 0,14]	-18,63 [-22,49; -14,78]
	Glimepirid+Metformin	440	87 (19,8)			
30–<60 ml/ min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	13	0	n. k.	0,13 [0,01; 2,08]	-24,69 [-45,50; -3,88]
	Glimepirid+Metformin	22	6 (27,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4879–4883, 4569–4573, 4871–4876

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 16 bis 208 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	8 (1,9)	0,06 [0,03; 0,12]	0,08 [0,04; 0,15]	-22,85 [-27,16; -18,54]
	Glimepirid+Metformin	421	104 (24,7)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	10 (3,0)	0,13 [0,07; 0,27]	0,16 [0,08; 0,30]	-15,94 [-20,39; -11,49]
	Glimepirid+Metformin	359	68 (18,9)			
Diabetesdauer						
≤1 Jahr	Empagliflozin 25 mg+Metformin	79	1 (1,3)	0,06 [0,01; 0,44]	0,07 [0,01; 0,51]	-17,01 [-25,25; -8,78]
	Glimepirid+Metformin	93	17 (18,3)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	341	3 (0,9)	0,04 [0,01; 0,12]	0,05 [0,02; 0,15]	-18,17 [-22,48; -13,85]
	Glimepirid+Metformin	336	64 (19,0)			
>5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	345	14 (4,1)	0,12 [0,07; 0,22]	0,16 [0,09; 0,27]	-21,87 [-26,90; -16,83]
	Glimepirid+Metformin	351	91 (25,9)			
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	6 (4,6)	0,27 [0,10; 0,70]	0,30 [0,12; 0,74]	-10,60 [-18,15; -3,05]
	Glimepirid+Metformin	112	17 (15,2)			
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	8 (2,8)	0,08 [0,04; 0,17]	0,11 [0,05; 0,22]	-23,26 [-28,56; -17,95]
	Glimepirid+Metformin	303	79 (26,1)			
30– <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	3 (1,4)	0,05 [0,01; 0,15]	0,06 [0,02; 0,19]	-22,23 [-28,07; -16,40]
	Glimepirid+Metformin	220	52 (23,6)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	1 (0,7)	0,04 [0,01; 0,28]	0,04 [0,01; 0,32]	-15,82 [-22,03; -9,60]
	Glimepirid+Metformin	145	24 (16,6)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	313	12 (3,8)	0,18 [0,10; 0,35]	0,21 [0,12; 0,39]	-14,18 [-18,88; -9,47]
	Glimepirid+Metformin	322	58 (18,0)			
60– <90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	440	6 (1,4)	0,04 [0,02; 0,10]	0,06 [0,03; 0,13]	-22,89 [-27,05; -18,73]
	Glimepirid+Metformin	437	106 (24,3)			
<60 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0 (0)	n.k.	0,10 [0,01; 1,59]	-38,10 [-58,87; -17,33]
	Glimepirid+Metformin	21	8 (38,1)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4821 – 4825, 4827 – 4833, 4517 – 4525, 4813 - 4819

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

In allen Subgruppen von Geschlecht, Baseline-HbA1c und Nierenfunktion zeigte sich ein gleichgerichteter, überwiegend signifikanter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind alle gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag. Die fehlende Signifikanz in der Subgruppe von Patienten mit einer eGFR 30–<60 ml/min/1,73 m^2 für das relative Risiko kann auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Zeitraum Woche 16 bis 208 waren weitgehend ähnlich zu den Ergebnissen für Woche 16 bis 104.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien nach Woche 16 ableiten.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl

Tabelle 4-81: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=64,021; p=0,096	I^2=0,000; p=0,480
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,629	I^2=0,000; p=0,718
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,838	I^2=0,000; p=0,380
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,692	I^2=0,000; p=0,610
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,983	I^2=0,000; p=1,000
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=1,286; p=0,386	I^2=0,000; p=0,693
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,586	I^2=0,000; p=0,946
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,733	I^2=0,000; p=0,402
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2757, 2604, 2765, 2610, 2733, 2743, 2620, 2751			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,375
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,929
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=31,538; p=0,223
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,990
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,954
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,661
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,757
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,491
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5224, 4908, 5234, 4914, 5200, 5210, 4924, 5218			

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,714
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,894
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=37,228; p=0,203
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,936
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,938
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=0,000; p=0,491
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=65,182; p=0,035
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=43,096; p=0,173
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5164, 4848, 5172, 4854, 5140, 5150, 4864, 5158			

BMI: BodyMassIndex; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Hinsichtlich symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl ergab sich in der Studie 1245.23/1245.31 ein Hinweis auf eine Interaktion von Empagliflozin 10 mg+Metformin in der Subgruppe Geschlecht.

Hinsichtlich symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl zeigte sich nach 104 Wochen in Studie 1245.28 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion. Die Wiederholung der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen ergab ähnliche Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 ≤PG ≤70 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.23/1245.31						
Woche76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	5 (4,0)	4,76 [0,55; 41,45]	4,60 [0,55; 38,79]	3,13 [-0,70; 6,96]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	3 (2,5)	2,90 [0,30; 28,27]	2,85 [0,30; 27,02]	1,61 [-1,64; 4,86]
	Placebo+Metformin	115	1 (0,9)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	0	n. k.	0,20 [0,01; 4,07]	-2,20 [-5,21; 0,81]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	2 (2,2)	0,94 [0,13; 6,84]	0,98 [0,14; 6,80]	-0,05 [-4,26; 4,17]
	Placebo+Metformin	91	2 (2,2)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2753–2756

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppe Geschlecht waren für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 Wochen nicht gleichgerichtet.

Weibliche Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin zeigten, verglichen mit Placebo+Metformin, weniger symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl. Männliche Patienten hingegen zeigten häufiger symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, verglichen mit Placebo+Metformin. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt war.

Da die Effektschätzer insgesamt nicht signifikant waren, lässt sich daraus keine Effektmodifikation durch Geschlecht auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 76 Wochen ableiten.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit PG ≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl während 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Symptomatische Hypoglykämien mit PG ≥54 mg/dl und ≤70 mg/dl während 208 Wochen	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	6 (4,6)	0,30 [0,11; 0,81]	0,34 [0,14; 0,85]	-8,81 [-16,07; -1,56]
	Glimepirid+Metformin	112	15 (13,4)			
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	8 (2,8)	0,08 [0,04; 0,17]	0,11 [0,05; 0,22]	-22,93 [-28,21; -17,64]
	Glimepirid+Metformin	303	78 (25,7)			
30– <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	2 (0,9)	0,03 [0,01; 0,13]	0,04 [0,01; 0,16]	-23,16 [-28,95; -17,36]
	Glimepirid+Metformin	220	53 (24,1)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	1 (0,7)	0,04 [0,01; 0,27]	0,04 [0,01; 0,31]	-16,51 [-22,82; -10,19]
	Glimepirid+Metformin	145	25 (17,2)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	313	10 (3,2)	0,15 [0,07; 0,29]	0,17 [0,09; 0,33]	-15,44 [-20,12; -10,76]
	Glimepirid+Metformin	322	60 (18,6)			
60– <90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	440	7 (1,6)	0,05 [0,02; 0,11]	0,07 [0,03; 0,14]	-22,44 [-26,61; -18,26]
	Glimepirid+Metformin	437	105 (24,0)			
<60 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0 (0)	n. k.	0,13 [0,01; 2,13]	-28,57 [-47,89; -9,25]
	Glimepirid+Metformin	21	6 (28,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 4856 – 4864, 5152 - 5158

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate;KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Hinsichtlich symptomatischer Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl zeigte sich nach 104 Wochen in Studie 1245.28 kein Hinweis auf Interaktion. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren weitgehend ähnlich.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-84: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76/104/208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23/1245.31			
Woche 76 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=43,108; p=0,185	I^2=0,000; p=0,352
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,602	I^2=0,000; p=0,943
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,887	I^2=0,000; p=0,667
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=66,655; p=0,083	I^2=58,102; p=0,122
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,999	I^2=0,000; p=0,996
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,946	I^2=0,000; p=0,552
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,928	I^2=0,000; p=0,739
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,724	I^2=0,000; p=0,574
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2933, 2780, 2941, 2786, 2909, 2919, 2796, 2927			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=71,942; p=0,059
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,940
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	-	I^2=1,055; p=0,387
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,872
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,988
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=50,682; p=0,108
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,552
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,882
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5565, 5249, 5575, 5255, 5541, 5551, 5265, 5559			

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.28			
Woche 208 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=72,028; p=0,059
Altersgruppen	<50 Jahre; 50–<65 Jahre; 65–<75 Jahre; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,949
Diabetesdauer	≤1 Jahr; >1–5 Jahre; >5 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,653
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	-	I^2=0,000; p=0,764
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,994
Ethnische Herkunft	weiß; schwarz/afro-amerikanisch; asiatisch; andere	-	I^2=56,312; p=0,076
Baseline-BMI	<25 kg/m²; 25–<30 kg/m²; 30–<35 kg/m²; ≥35 kg/m²	-	I^2=0,000; p=0,555
Nierenfunktion eGFR	≥90 ml/min/1,73 m²; 60–<90 ml/min/1,73 m²; <60 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,874
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5503, 5187, 5511, 5193, 5479, 5489, 5203, 5497			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Studie 1245.23/1245.31 ein Hinweis auf eine Interaktion für Empagliflozin 10 mg+Metformin in der Subgruppe Geschlecht und ein Hinweis auf eine Interaktion für beide Dosierungen in der Subgruppe Baseline-HbA1c.

Für Studie 1245.28 ergaben sich in der Analyse nach 104 Wochen zwei Hinweise auf eine Interaktion in den Subgruppen Geschlecht und ethnische Herkunft. Die Wiederholung der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen lieferte konsistente Ergebnisse.

Studie 1245.23/1245.31

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23/1245.31

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.23/1245.31						
Woche 76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	2 (1,6)	1,82 [0,16; 20,53]	1,84 [0,17; 20,02]	0,73 [-2,05; 3,51]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	1 (0,8)	0,92 [0,06; 15,13]	0,95 [0,06; 15,02]	-0,04 [-2,38; 2,30]
	Placebo+Metformin	115	1 (0,9)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	0	n. k.	0,14 [0,01; 2,70]	-3,30 [-6,97; 0,37]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	0	n. k.	0,14 [0,01; 2,67]	-3,30 [-6,97; 0,37]
	Placebo+Metformin	91	3 (3,3)			
Baseline-HbA1c						
< 8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	160	0	n. k.	0,11 [0,01; 2,00]	-2,56 [-5,04; -0,08]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	166	0	n. k.	0,10 [0,01; 1,92]	-2,56 [-5,04; -0,08]
	Placebo+Metformin	156	4 (2,6)			
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	57	2 (3,5)	n. k.	4,40 [0,22; 89, 46]	3,51 [-1,27; 8,29]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	48	1 (2,1)	n. k.	3,12 [0,13; 74,82]	2,08 [-1,96; 6,12]
	Placebo+Metformin	50	0			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2929–2932, 2782–2785

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 Wochen mit einem Hinweis auf Interaktion bei den Merkmalen Geschlecht (für Empagliflozin 10 mg) und Baseline-HbA1c (für beide Dosierungen) waren nicht gleichgerichtet.

Weibliche Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin zeigten, verglichen mit Placebo+Metformin, weniger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl. Männliche Patienten hingegen zeigten häufiger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, verglichen mit Placebo+Metformin. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt war.

Bei einem Baseline-HbA1c <8,5 % wurden bei einer Behandlung mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin, verglichen mit Placebo+Metformin, weniger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl festgestellt. Mit einem Baseline-HbA1c ≥8,5 % hingegen zeigten sich häufiger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, verglichen mit Placebo+Metformin. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt war.

Da die Effektschätzer insgesamt nicht signifikant waren lässt sich keine Effektmodifikation durch Geschlecht und Baseline-HbA1c auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 76 Wochen ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 und 208 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	0	n. k.	0,01 [0,00; 0,21]	-9,01 [-11,77; -6,24]
	Glimepirid+Metformin	421	38 (9,0)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	5 (1,5)	0,21 [0,08; 0,56]	0,22 [0,08; 0,56]	-5,46 [-8,40; -2,52]
	Glimepirid+Metformin	359	25 (7,0)			
Ethnische Herkunft						
Weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	498	2 (0,4)	0,04 [0,01; 0,14]	0,04 [0,01; 0,16]	-10,00 [-12,69; -7,32]
	Glimepirid+Metformin	519	54 (10,4)			
Schwarz/ afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0	n. k.	0,23 [0,01; 5,05]	-12,82 [-39,32; 13,68]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
Asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	254	3 (1,2)	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10;1,39]	-1,98 [-4,51; 0,55]
	Glimepirid+Metformin	253	8 (3,2)			
Andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	0	n. k.	n. k.	n. k.
	Glimepirid+Metformin	0	-			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5561–5564, 5543–5564						
Studie 1245.28						
Woche 208 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	0 (0)	n.k.	0,01 [0,00; 0,15]	-12,59 [-15,76; -9,42]
	Glimepirid+Metformin	421	53 (12,6)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	5 (1,5)	0,15 [0,06; 0,38]	0,15 [0,06; 0,39]	-8,25 [-11,58; -4,91]
	Glimepirid+Metformin	359	35 (9,7)			
Ethnische Herkunft						
weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	498	2 (0,4)	0,02 [0,01; 0,10]	0,03 [0,01; 0,11]	-14,24 [-17,33; -11,15]
	Glimepirid+Metformin	519	76 (14,6)			
schwarz/afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0 (0)	n.k.	0,23 [0,01; 5,05]	-12,50 [-35,42; 10,42]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	254	3 (1,2)	0,26 [0,07; 0,93]	0,27 [0,08; 0,96]	-3,17 [-6,01; -0,32]
	Glimepirid+Metformin	253	11 (4,3)			
andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	0 (0)	n.k.	n.k.	n.k.
	Glimepirid+Metformin	0	0 (0)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015i) S. 5499 – 5502, 5481 - 5489

n. k.: nicht kalkulierbar; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

In den Subgruppen von Geschlecht und ethnische Herkunft zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind alle gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach 208 Wochen waren konsistent mit den Ergebnissen nach 104 Wochen.

Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und ethnische Herkunft auf die Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Subgruppenanalyse für schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien wurden aufgrund der geringen Ereigniszahl von zwei Ereignissen, die beide in der Glimepirid+Metformin-Gruppe auftraten, keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle 4-87 stellt zusammenfassend die Ergebnisse der Interaktionen zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe in den Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 dar.

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus RCT

Endpunkt	Studie 1245.	**Subgruppen[1,2]**							
		Geschlecht	Alter	Diabetes-dauer	Baseline-HbA1c	Land	Ethnische Herkunft	Baseline-BMI	Nierenfunktion (eGFR)
HbA1c (absolute Veränderung)[3,4]	.23/.31 .28	-/- H	H/H B	-/- -	H/H B	-/- -	-/- -	-/- H	B/B -
HbA1c (Responder-Analyse)[4]	.23/.31 .28	-/- H	H/- H	-/- -	H/H H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Gewichtsänderung[4]	.23/.31 .28	-/- -	-/H -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H	-/- H	-/- -
Blutdruckänderung[4]	.23/.31 .28	-/- -	-/- -	H/H -	H/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Gesamtrate UE[5]	.23/.31 .28	-/- -	H/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/H -
Harnwegsinfektionen[5]	.23/.31 .28	H/- H	-/- B	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	B/- -	-/- -
Genitalinfektionen[5]	.23/.31 .28	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
MACE-3[5]	.23/.31 .28	-/- -	-/- H	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE[5]	.23/.31 .28	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- B	-/- -
SUE[5]	.23/.31 .28	-/- -	-/- -	H/H -	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -
Bestätigte Hypoglykämien[4]	.23/.31 .28	B/H -	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -

Endpunkt	Studie 1245.	**Subgruppen[1,2]**							
		Geschlecht	Alter	Diabetes-dauer	Baseline-HbA1c	Land	Ethnische Herkunft	Baseline-BMI	Nierenfunktion (eGFR)
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16[4]	.23/.31	B/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	.28	B	-	-	H	-	-	-	H
Symptomatische Hypoglykämien mit 54 ≤PG ≤70 mg/dl[4]	.23/.31	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	.28	-	-	-	-	-	-	-	-
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl[4]	.23/.31	H/-	-/-	-/-	H/H	-/-	-/-	-/-	-/-
	.28	H	-	-	-	-	H	-	-

BMI: Body-Mass-Index; B: Beleg (Interaktions p-Wert <0,05); eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (Interaktions p-Wert <0,2); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; PG: Plasmaglukose; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: p-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

2: Für die Studie 1245.23/1245.31 werden jeweils Interaktionstests der Vergleiche Empagliflozin 10 mg vs. Placebo (+Metformin) / Empagliflozin 25 mg vs. Placebo (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1245.28 werden Interaktionstests des Vergleichs Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.

3: p-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

4: Ergebnisse für Zeitraum bis 104 Wochen.

5: Ergebnisse für Zeitraum bis 208 Wochen.

Bei -/- liegt für beide Empagliflozin-Dosierungen (10 mg und 25 mg) weder ein Beleg noch ein Hinweis auf Interaktion in der entsprechenden Subgruppe vor.

Insgesamt wurden für die Studie 1245.23/1245.31 224 und für die Studie 1245.28 112 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die 112 Subgruppenanalysen für Studie 1245.28 wurden zunächst zum Zeitpunkt der Analyse nach 104 Wochen durchgeführt und dann zum finalen Analysezeitpunkt nach 208 Wochen wiederholt. In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll beruht die Interpretation der Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich Hypoglykämien) auf der Analyse nach 104 Wochen und für Sicherheitsparameter auf der Analyse nach 208 Wochen. Die Zahl an aufgetretenen Hinweisen und Belegen für eine Interaktion ist in Tabelle 4-M dargestellt.

Tabelle 4-M: Anzahl von Hinweisen und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts

Studie	**Vergleich**	**Anzahl Hetero-genitäts-Tests**	**Anzahl Hinweise auf Heterogenität des Behandlungseffektes**	**Anzahl Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes**
1245.23/ 1245.31	Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Placebo+Metformin	112	12	4
	Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Placebo+Metformin	112	10	1
1245.28[1]	Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimepirid+Metformin	112	18	5
1: Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich Hypoglykämien): Zeitraum bis 104 Wochen, Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter: Zeitraum bis 208 Wochen				

Durch die große Anzahl an Subgruppenanalysen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 bzw. 0,20 für jeden der Vergleiche mit 6 Belegen und 22 Hinweisen auf Interaktion zu rechnen, ohne dass diese tatsächlich vorliegt (falsch positive Tests). Die Zahl der nach diesen Kriterien identifizierten Interaktionen liegt noch unter diesen Erwartungswerten; zudem müssen diese unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Plausibilität bewertet werden.

Insgesamt wurden aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen der Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen abgeleitet.

<u>Studie 1245.23/1245.31</u>

In der Studie 1245.23/1245.31 zeigten sich für die Endpunkte absolute Veränderung im HbA1c, Responder-Analyse zur Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7 %, Blutdruckänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, SUE, bestätigte Hypoglykämien, bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 ≤PG ≤70 mg/dl und symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl Belege oder Hinweise auf Interaktionen

zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin und einer Subgruppe. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion überwiegend gleichgerichtet sind, liegt nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vor.

In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren, handelte es sich um Effekte, die nicht signifikant waren. So zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ein Hinweis auf Interaktion und für die Subgruppe Baseline-BMI ein Beleg für Interaktion für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin. Für das Merkmal Geschlecht waren keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten. Für Baseline-BMI zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, mit Ausnahme der Kategorie BMI 25–<30 kg/m², für die sich ein signifikanter Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin ergab. Somit lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)+Metformin in Studie 1245.23/1245.31 ableiten.

Studie 1245.28

In der Studie 1245.28 lagen für alle Endpunkte, ausgenommen Blutdruckänderung, Gesamtrate UE und symptomatische Hypoglykämien mit 54 ≤PG ≤70 mg/dl, Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Metformin+Glimepirid und der jeweiligen Subgruppe vor. Auch in der Studie 1245.28 waren die Effektschätzer überwiegend gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bezüglich der HbA1c-Zielwerterreichung (<7 %) zeigt sich nur in der Gruppe der Patienten <50 Jahre und Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. In anderen Altersgruppen war dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7 % ableiten.

Männer zeigten einen signifikanten Unterschied im Risiko für Harnwegsinfektionen zu Ungunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, die einen Hinweis auf Interaktion lieferten. Das 95%-Konfidenzintervall des RR für Männer überdeckte das RR für die Gesamtpopulation und der Effektschätzer für Frauen war bei nicht signifikantem Ergebnis gleichgerichtet. Für Harnwegsinfektionen lag nach 208 Wochen weiterhin ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe Altersgruppen für Patienten von 60 – <75 Jahren bei nicht gleichgerichteten Effektschätzern vor. Hier zeigte sich eine erhöhte Rate von Harnwegsinfektionen bei Patienten mit einer Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin. Diese Rate war jedoch bei Patienten anderer Altersgruppen nicht unterschiedlich zu Glimepirid+Metformin. Da die Effekte

überwiegend nicht signifikant und keine Muster erkennbar waren, lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfekte im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Somit lässt sich keine Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin in Studie 1245.28 ableiten.

Insgesamt ergab sich in den Subgruppenanalysen für keinen Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikation in den Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 1245.23/1245.31 eingeschlossen. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin über insgesamt 76 Wochen.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte Studie 1245.28 eingeschlossen, die Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 und 208 Wochen mit Glimepirid+Metformin vergleicht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-88). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin.

Tabelle 4-88: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

	Medizinischer Nutzen	**Medizinischer Zusatznutzen**
	Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) vs. Placebo (+Metformin jeweils)	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin jeweils)**
Endpunkt	**Studie 1245.23/1245.31 76 Wochen**	**Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)**
Veränderung im HbA1c		
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline (%)	adj. MWD: 10 mg: -0,61 [-0,75; -0,46] 25 mg: -0,73 [-0,88; -0,58]	adj. MWD: 25 mg: -0,11 [-0,19; -0,02]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7 %	RR: 10 mg: 2,39 [1,42; 4,04] 25 mg: 3,29 [1,99; 5,43]	RR: 25 mg: 1,09 [0,94; 1,27]
Gewichtsveränderung		
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline)	RR: 10 mg: 4,93 [1,98; 12,27] 25 mg: 3,44 [1,33; 8,92]	RR: 25 mg: 9,50 [5,42; 16,63]
Blutdruckänderung		
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline)	RR: 10 mg: 3,14 [1,55; 6,38] 25 mg: 2,06 [0,97; 4,39]	RR: 25 mg: 1,63 [1,36; 1,95]
UE		
Anteil der Patienten mit UE	RR: 10 mg: 1,03 [0,93; 1,14] 25 mg: 0,90 [0,80; 1,01]	RR: 25 mg: 1,01 [0,98; 1,04]
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	RR: 10 mg: 0,99 [0,60; 1,63] 25 mg: 0,74 [0,43; 1,28]	RR: 25 mg: 1,23 [0,99; 1,52]
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	RR: 10 mg: 14,24 [1,90; 106,83] 25 mg: 16,36 [2,20; 121,85]	RR: 25 mg: 3,54 [2,38; 5,24]
Anteil der Patienten mit MACE-3[1]	RR: 10 mg: 0,14 [0,01; 2,61] 25 mg: 0,32 [0,03; 3,06]	RR: 25 mg: 0,61 [0,33; 1,15]

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen** **Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) vs. Placebo (+Metformin jeweils)** **Studie 1245.23/1245.31** **76 Wochen**	**Medizinischer Zusatznutzen** **Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin jeweils)** **Studie 1245.28** **104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) bzw.** **208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte)**
Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	RR: 10 mg: 0,57 [0,21; 1,54] 25 mg: 0,96 [0,41; 2,26]	RR: 25 mg: 0,94 [0,64; 1,38]
Anteil der Patienten mit SUE	RR: 10 mg: 0,80 [0,42; 1,51] 25 mg: 0,76 [0,40; 1,46]	RR: 25 mg: 1,07 [0,88; 1,31]
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	RR: 10 mg: 1,52 [0,51; 4,57] 25 mg: 1,35 [0,44; 4,18]	RR: 25 mg: 0,10 [0,07; 0,16]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 76 bzw. 104	RR: 10 mg: 1,14 [0,35; 3,68] 25 mg: 0,77 [0,21; 2,83]	RR: 25 mg: 0,09 [0,05; 0,16]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	RR: 10 mg: 1,58 [0,38; 6,54] 25 mg: 1,60 [0,39; 6,63]	RR: 25 mg: 0,08 [0,05; 0,15]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl	RR: 10 mg: 0,48 [0,09; 2,56] 25 mg: 0,24 [0,03; 2,14]	RR: 25 mg: 0,08 [0,03; 0,20]
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	0,5 % vs. 0 % vs. 0 %	0 % vs. 0,3 %

adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; PG: Plasmaglukose; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

<u>Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin</u>

In der Studie 1245.23/1245.31 senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) mit Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,61; 95 %-KI [-0,75; -0,46]; Empagliflozin 25 mg: -0,73; 95 %-KI [-0,88; -0,58]). Dies zeigte sich auch bei der Responder-Analyse (RR: Empagliflozin

10 mg: 2,39; 95 %-KI [1,42; 4,04]; Empagliflozin 25 mg: 3,29; 95 %-KI [1,99; 5,43]). Gleichzeitig erreichten signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin+Metformin eine Gewichtsreduktion >5 % (Baseline-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI >35 kg/m²) als Patienten mit Placebo+Metformin (RR: Empagliflozin 10 mg: 4,93; 95 %-KI [1,98; 12,27]; Empagliflozin 25 mg: 3,44; 95 %-KI [1,33; 8,92]). Darüber hinaus erreichten nach 76 Wochen mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Studienbeginn in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe eine Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<85 mmHg als in der Placebo+Metformin-Gruppe (RR: Empagliflozin 10 mg: 3,14; 95 %-KI [1,55; 6,38]; Empagliflozin 25 mg: 2,06; 95 %-KI [0,97; 4,39]).

In Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit traten keine Unterschiede zu Placebo+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen, SUE sowie Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE. Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen signifikant häufiger auf als bei Placebo+Metformin (RR: Empagliflozin 10 mg: 14,24; 95 %-KI [1,90; 106,83]; Empagliflozin 25 mg: 16,36; 95 %-KI [2,20; 121,85]). Bezüglich bestätigter Hypoglykämien, symptomatischer Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bzw. PG <54 mg/dl und schwerer Hypoglykämien war die Häufigkeit vergleichbar bei Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

In der Studie 1245.28 senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11; 95 %-KI [-0,19; -0,02]). In der Responder-Analyse zum HbA1c-Wert <7 % lag der Punktschätzer zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,09; 95 %-KI [0,94; 1,27]). Übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin konnten ihr Gewicht signifikant häufiger um >5 % (Baseline-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI >35 kg/m²) reduzieren als Patienten mit Glimepirid+Metformin (RR: 9,50; 95 %-KI [5,42; 16,63]). Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline, die Empagliflozin 25 mg+Metformin erhielten, einen SBP/DBP <140/<90 mmHg als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 1,63; 95 %-KI [1,36; 1,95]).

In Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit traten in der finalen Analyse nach 208 Wochen keine Unterschiede von Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3), SUE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, verminderter Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüchen, malignen Tumoren, Hypersensitivität, venoembolischen und thrombotischen Ereignissen sowie diabetischer Ketoazidose.

Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe häufiger auf als bei Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 3,54; 95%-KI [2,38; 5,24]). Die Genitalinfektionen waren überwiegend milder bzw. moderater Ausprägung und führten bei den

meisten Patienten nicht zu einem Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d).

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 0,10; 95 %-KI [0,07; 0,16]). Es wurden auch weniger bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 104 (RR: 0,09, 95 %-KI [0,05; 0,16]), weniger symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl (RR: 0,08; 95 %-KI [0,05; 0,15] und weniger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während der gesamten Behandlungsdauer beobachtet (RR: 0,08; 95 %-KI [0,03; 0,20]). In der Glimepirid+Metformin-Gruppe erlitten insgesamt zwei Patienten (0,3 %) eine schwere Hypoglykämie. In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe wurde hingegen kein derartiges Ereignis berichtet.

Subgruppenanalysen

Für Studie 1245.23/1245.31 zeigten sich für die Endpunkte absolute Veränderung im HbA1c, Responder-Analyse zur Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7 %, Blutdruckänderungen, Gewichtsänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, SUE, bestätigte Hypoglykämien, bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und einer Subgruppe. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion überwiegend gleichgerichtet sind, liegt nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vor. In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren und qualitative Interaktionen vorlagen, handelte es sich meist um Effekte, die nicht signifikant waren.

In der Studie 1245.28 lagen für alle Endpunkte, ausgenommen Blutdruckänderung, Gesamtrate UE und symptomatische Hypoglykämien mit 54 ≤PG ≤70 mg/dl, Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und der jeweiligen Subgruppe vor. Auch in der Studie 1245.28 waren die Effektschätzer überwiegend gleichgerichtet, sodass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

In der Studie 1245.28 wurden signifikante Effektschätzer für den Endpunkt Harnwegsinfektionen festgestellt. Männer zeigten einen signifikanten Unterschied im Risiko für Harnwegsinfektionen zu Ungunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, die einen Hinweis auf Interaktion lieferten. Das 95%-Konfidenzintervall des RR für Männer überdeckte das RR für die Gesamtpopulation und der Effektschätzer für Frauen war bei nicht signifikantem Ergebnis gleichgerichtet. In der Subgruppe Altersgruppen wurde für die Kategorie der 60–<75-jährigen Patienten eine höhere Anzahl von Harnwegsinfektionen in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe erhoben als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Die anderen Kategorien in der Analyse nach Altersgruppen hatten keine signifikanten Effektschätzer. Insgesamt

lässt sich aus den beobachteten Ergebnissen keine Effektmodifikation für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ableiten.

Aus den Subgruppenanalysen ergab sich für keinen Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin+Metformin in den Studien 1245.23/1245.31 und 1245.28.

Fazit

Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin

Insgesamt zeigte sich, dass Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin den HbA1c-Wert klinisch relevant senkt ohne signifikant mehr Hypoglykämien zu verursachen. Gleichzeitig wirkt sich Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin bei übergewichtigen Patienten bzw. Patienten mit erhöhtem Blutdruck positiv auf Gewicht und Blutdruck aus. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte lässt sich – mit Ausnahme der Genitalinfektionen, die bei Empagliflozin 25 mg+Metformin häufiger aufgetreten sind – kein relevanter Nachteil gegenüber Placebo+Metformin feststellen.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

Im direkten Vergleich zu Glimepirid+Metformin zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen eine mindestens vergleichbare HbA1c-Senkung und signifikant weniger Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlung. Gleichzeitig konnten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin deutlich mehr übergewichtige Patienten ihr Gewicht signifikant und klinisch relevant reduzieren und signifikant mehr Patienten (mit zu Baseline erhöhtem Blutdruck) erreichten nach 104 Wochen den therapeutisch empfohlenen SBP/DBP. Genitalinfektionen traten bei Empagliflozin 25 mg+Metformin in der finalen Analyse nach 208 Wochen signifikant häufiger auf als bei Glimepirid+Metformin. Bei den anderen Sicherheits und Verträglichkeitsendpunkten UE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, SUE, Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 25 mg+ Metformin und Glimepirid+Metformin.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbe-zeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1218.20	Nein	abgeschlossen	104 Wochen	Linagliptin qd 5 mg Glimepirid qd 1–4 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin qd 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg Placebo qd Offener Metformin bid Arm 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd Offener Sitagliptin qd Arm 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.12	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				50 mg Als Monotherapie
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin qd 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Sitagliptin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.22	nein	zurückgezogen vor Einschluss von Patienten	52 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Sitagliptin qd 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg 25 mg Open-Label Placebo qd Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg ±Metformin Sitagliptin qd 100 mg Open-Label Als Zusatztherapie zu Metformin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Metformin qd 1000–2000 mg Open-Label
1245.25	ja	abgeschlossen	Erforderliche Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen war nach einer medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren erreicht	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (208 Wochen) abgeschlossen	104 Wochen +104 Wochen Extension	Empagliflozin qd 25 mg Glimepirid qd 1–4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	ja	abgeschlossen	76 Wochen Extension	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Sitaglitpin qd 100 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin ±Sulfonylharnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zur vorbe-stehenden Therapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen+ 40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin qd 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo qd 40 Wochen: Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie
1245.39	nein	laufend	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Als Monotherapie oder Zusatz-therapie zu Metformin
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid qd 25 mg Torasemid qd 5 mg Open-Label, jeweils allein und in Kombinationen als Cross-over
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Kombina-tionstherapie mit maximal zwei OAD
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder in Kombi-

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				nation mit vorbestehender Therapie
1245.49	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen Injektionen Insulin ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin qd 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1245.94	nein	laufend	156 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.98	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg (steigerbar auf 25 mg) Unabhängig von antidiabetischer Basistherapie
1245.101	nein	laufend	6 Wochen	Empagliflozin qd 25 mg Placebo Als Mono- oder Zweifachtherapie
1245.105	nein	laufend	30 Tage	Empagliflozin qd 25 mg (+Linagliptin) Empagliflozin qd 25 mg (+Placebo) Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.106	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu GLP-1-RA
1245.107	nein	laufend	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Zusatztherapie zu Insulin
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin
1275.9	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo jeweils+Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin 5 mg qd eingestellt waren
1275.10	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd 5 mg oder Placebo qd jeweils+ Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	nein	laufend	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	<u>Substudie 1</u>: FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd)

Studienbe-zeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Substudie 2: FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	nein	laufend	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) Als Zweifachtherapie
1276.1	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd Metformin bid 500 mg 1000 mg Empagliflozin+ Metformin 5 mg+500/1.000 mg bid 12,5 mg+500/ 1.000 mg bid Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg qd 25 mg qd 5 mg bid 12,5 mg bid Placebo qd und bid Als Zusatztherapie zu Metformin
bid: zweimal täglich; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; qd: einmal täglich				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 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 4-89 entsprechen dem Stand vom 08.12.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-89 genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.12	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.19	Kriterium E3A Vergleichsntervention nicht erfüllt (Studie enthält keinen Arm mit Glimepirid+Metformin)
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie).
1245.22	Studie wurde zurückgezogen bevor Patienten eingeschlossen wurden.
1245.24	Kriterium E3A Intervention nicht erfüllt (Studie enthält keinen Arm mit Glimepirid+Metformin)
1245.25	Kriterium E1 Population nicht ausreichend erfüllt[1].
1245.29	Studie noch nicht abgeschlossen.
1245.33	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.35	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.36	Kriterium E3A Vergleichsintervention nicht erfüllt
1245.38	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)
1245.39	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
1245.42	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.44	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.48	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.49	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.52	Kriterium A3 erfüllt (nicht-kontrollierte Studie).
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.94	Kriterium E5 nicht erfüllt (kein RCT)
1245.98	Kriterium E3 nicht erfüllt (keine Vergleichsintervention)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.101	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.105	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.106	Studie noch nicht abgeschlossen
1245.107	Studie noch nicht abgeschlossen
1275.9	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1275.10	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt.
1275.13	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Empagliflozin und Linagliptin)
1275.19	Kriterium E2 nicht erfüllt (Kombination Linagliptin und Empagliflozin)
1276.1	Kriterium E1 nicht erfüllt (behandlungsnaive Patienten).
1276.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1: In dieser Studie ist das Kriterium E1 nicht ausreichend erfüllt. Aufgrund der Bedeutung dieser Studie wird diese in Modul 4C ausführlich dargestellt	

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-90 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.3.1.1 differieren, da einmal nach direkt vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde.

4.3.2.1.1.2 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.

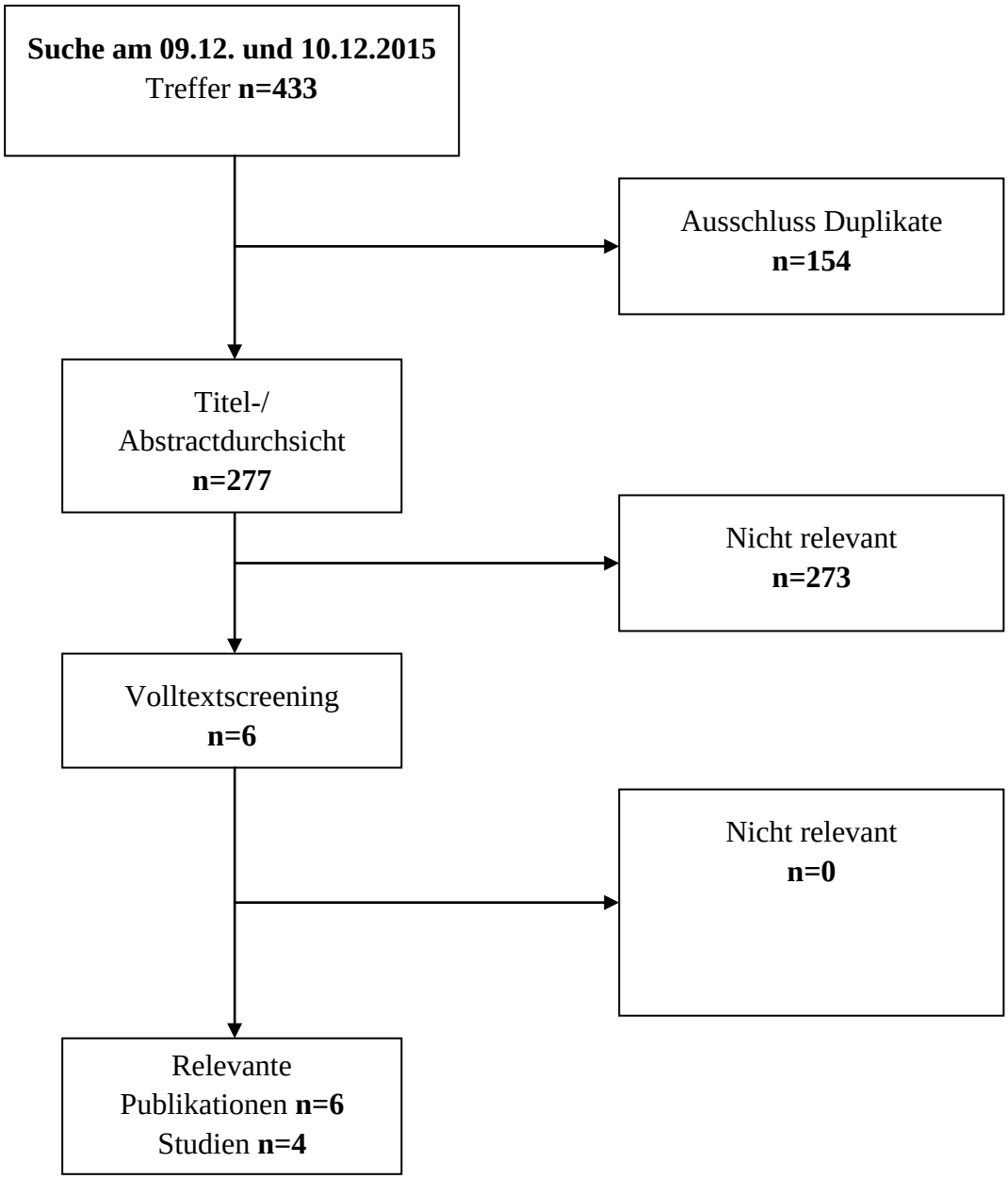
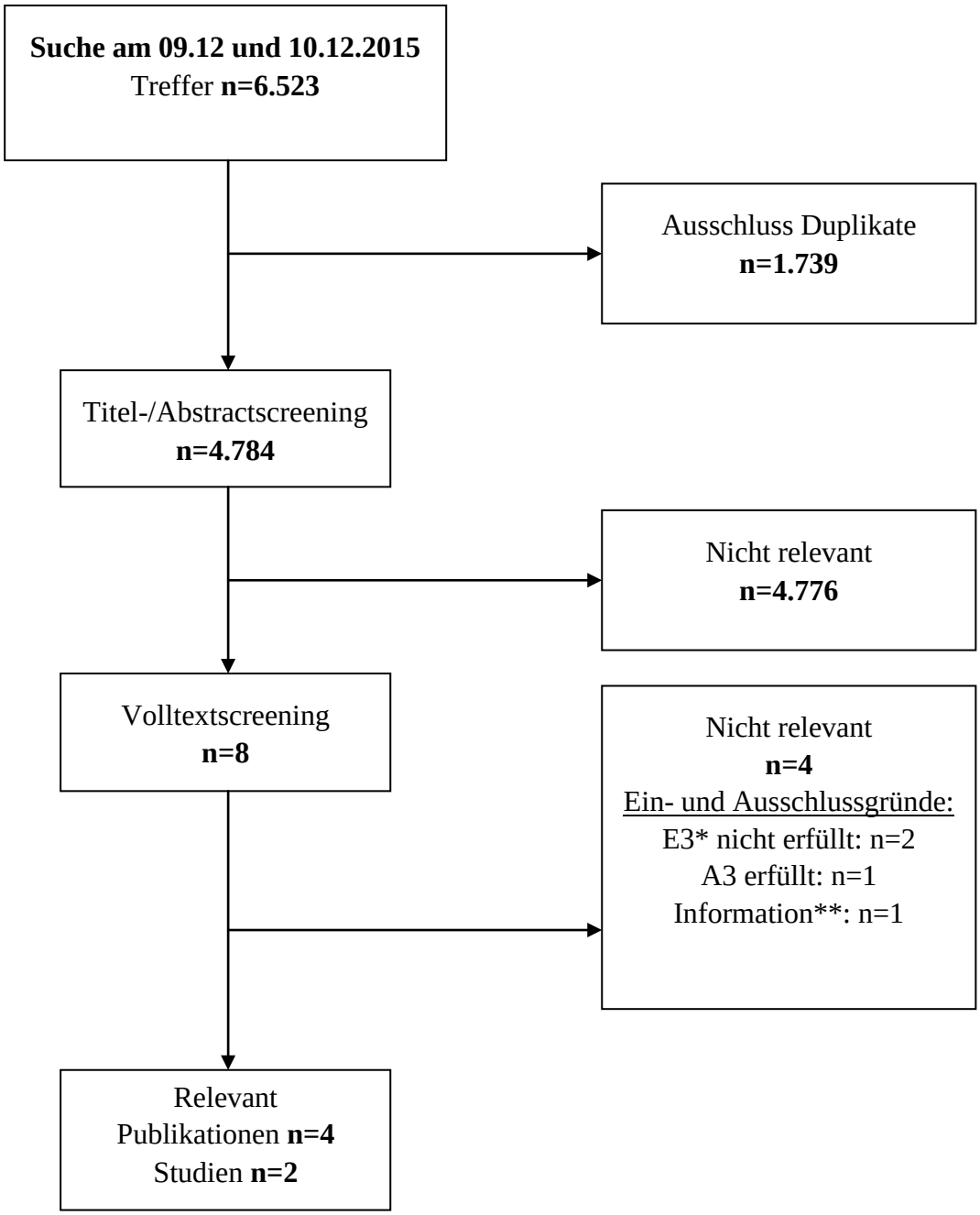


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel



*In den beiden Studien wird Metformin in der Dosierung von maximal 2.000 mg pro Tag gegeben und somit nicht in der maximal verträglichen Dosierung
** Es liegen nicht genügend Informationen vor, um einen indirekten Vergleich zu berechnen

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurde die Recherche in zwei Teilen durchgeführt: (1) Suche nach RCT mit Empagliflozin unter Berücksichtigung der im Einschlusskriterium E3b genannten Brückenkomparatoren und (2) Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien E3a und E3b (E2 musste nicht erfüllt sein).

In Abbildung 4-4 sind die Ergebnisse der Recherche nach Studien mit Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt. Die Literaturrecherche vom 09.12.2015 und 10.12.2015 ergab 431 Treffer, von denen 154 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 277 Treffer wurden bis auf sechs in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die sechs im Volltext gesichteten Publikationen über die Studien 1245.23, 1245.31 und 1275.1 wurden als relevant erachtet (DeFronzo et al. 2015; Häring et al. 2014; Merker et al. 2014; Merker et al. 2015).

In Abbildung 4-5 sind die Ergebnisse der Recherche nach Studien mit Sulfonylharnstoff+Metformin dargestellt. Die Literaturrecherche vom 09.12.2015 und 10.12.2015 ergab 6.523 Treffer, von denen 1.739 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 4.784 Treffer wurden bis auf acht in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Es wurden vier im Volltext gesichtete Publikationen zu den Studien 1218.20 und 1245.28 als relevant erachtet (Anonymous 2014; Gallwitz et al. 2012; Gallwitz et al. 2015; Ridderstrale et al. 2014a). Zwei Publikationen zur LEAD-Studie wurden ausgeschlossen, da in dieser Studie Metformin in einer Dosierung von maximal 2.000 mg pro Tag gegeben wurde, so dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass Metformin in der maximal verträglichen Dosierung gegeben wurde. Damit eignet sich diese Studie nicht für einen indirekten Vergleich.

Eine vollständige Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen ist in Anhang 4-C angegeben.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-89) 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.]

Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
1218.20	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2010b)	ja	ja (Gallwitz et al. 2012; Gallwitz et al. 2015)
1245.23	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2010, 2014a) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2011)	ja	ja (Häring et al. 2014)
1245.31	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b) Pharmnet.Bund (Pharmnet.Bund 2013)	ja	ja (Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
1245.28	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015b) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2010a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	ja	ja (Anonymous 2014; Ridderstrale et al. 2014a)
1275.1	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015a) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2013b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013a)	ja	ja (DeFronzo et al. 2015)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Studie 1275.1 ist eine aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, die Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen vergleicht (Boehringer Ingelheim 2013d).

Die Studie 1218.20 ist eine aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, die Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen vergleicht (Boehringer Ingelheim 2012a). Nach 52 Wochen wurde eine Interimsanalyse durchgeführt (Boehringer Ingelheim 2015h). Die Studien 1218.20 und 1275.1 sind somit für einen indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin geeignet (Indirekter Vergleich II).

Die Studie 1245.23 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie (Boehringer Ingelheim 2012c), die in parallelen Gruppen Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Studie 1245.31 ist eine multizentrische, multinationale Studie, in die Teilnehmer der Studien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 unter Beibehaltung der Verblindung und der in der jeweiligen Studie erhaltenen Studienmedikation eingeschlossen wurden (Boehringer Ingelheim 2014b). Von dieser Gesamtgruppe werden hier nur die Patienten betrachtet, die in der Studie 1245.23 mit der Hintergrundtherapie Metformin in eine der Gruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo eingeschlossen waren. In dieser Studie wurden die Teilnehmer weitere 52 Wochen behandelt, so dass sich eine Gesamtstudiendauer von bis zu 76 Wochen ergibt.

Die Studie 1245.28 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Studie, die Empagliflozin 25 mg+Metformin gegen die ZVT Glimepirid+Metformin vergleicht (Boehringer Ingelheim 2014a). Auf die 104-wöchige Behandlungsdauer (Datenschnittpunkt für den primären Endpunkt) folgte eine 104-wöchige Verlängerungsstudie (Boehringer Ingelheim 2016d). Nach 52 Wochen wurde eine Interimsanalyse durchgeführt (Boehringer Ingelheim 2014d).

Die Studie 1245.28 und die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 sind somit für einen weiteren indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+ Metformin geeignet (Indirekter Vergleich I). Für den indirekten Vergleich wurde für die Studie 1245.28 eine Studiendauer von 104 Wochen herangezogen. Zum Zeitpunkt der Berechnung der indirekten Vergleiche stellte diese bereits die längste Studiendauer aller verwendeten Studien dar. Außerdem zeigen die bereits länger verfügbaren Daten über bis zu 104 Wochen sowie die EMPA-REG OUTCOME®-Studie konsistente Effekte zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg bzgl. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Dosierungen. Daher wurden die 4-Jahresdaten nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-91 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zu Tabelle 4-91 wurde am 16.12.2015 und 18.12.2015 und die bibliografische Literaturrecherche am 09.12.2015 und 10.12.2015 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt bei der Suche nach Studien mit Empagliflozin 131 Treffer. Die Studien 1245.23, 1245.28 und 1275.1 und 1245.28 wurden in insgesamt 16 Registereinträgen identifiziert, die Tabelle 4-91 genannt sind. Die Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielte 483 Treffer. Die Studien 1245.28, 1245.23, 1245.31 und 1218.20 wurden in neun Registereinträgen identifiziert, die Tabelle 4-91 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 0 und 4.3.2.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-92: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1218.20	nein	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012a)	ja (Clinicaltrials.gov 2013) (EU-CTR 2010b)	ja (Gallwitz et al. 2012)
1245.23/ 1245.31	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014b)	ja (Clinicaltrials.gov 2010, 2014a, 2014b) (EU-CTR 2012, 2013a) (Pharmnet.Bund 2011, 2013) (WHO ICTRP 2012, 2013b, 2015b)	ja (Häring et al. 2014; Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
1245.28	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2014a)	ja (Clinicaltrials.gov 2015b) (EU-CTR 2010a) (WHO ICTRP 2015a)	ja (Anonymous 2014; Ridderstrale et al. 2014a)
1275.1	nein	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2013d)	ja (Clinicaltrials.gov 2015a) (EU-CTR 2013b) (WHO ICTRP 2013a)	ja (DeFronzo et al. 2015)

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

analog Abschnitt 4.3.1.1.4 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
1245.23/ 1245.31	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin mit Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.307 Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin (n=217; TS[1]: 217) Empagliflozin 25 mg +Metformin (n=214; TS[1]: 213) Placebo+Metformin (n=207; TS[1]: 207)	In Studie 1245.23: Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche In der Verlänge-rungs-Studie 1245.31: Behandlung: mindestens 52 Wochen	In Studie 1245.23: Multinational: 148 Zentren in 12 Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA 07/2010–02/2012 In Studie 1245.31: 02/2011–05/2013	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 76 UE während 24 bzw. 76 Wochen UE von besonderem Interesse während 24 bzw. 76 Wochen[2] SUE während 24 bzw. 76 Wochen Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE während 24 bzw. 76 Wochen Hypoglykämien während 24 bzw. 76 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 3, 4, 53; (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 3, 4, 70						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
1245.28	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin ±Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.549 Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=769; TS1: 765) Glimepirid 1–4 mg+Metformin (n=780; TS1: 780)	Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Studienverlängerung: 104 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Multinational: 181 Zentren in 23 Ländern: Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, UK, USA 08/2010 - 08/2013 (104 Wochen) 08/2010–08/2015 (208 Wochen)	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) UE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) UE von besonderem Interesse während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)[2] SUE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE während 104

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
						Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Hypoglykämien während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 5, 8, 9						
1275.1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder behandlungsnaive Patienten	Randomisierte Population: n=1.363 <u>Metformin-behandlung</u> Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg+Metformin (n=137; TS[1]: 137) Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg+Metformin (n=136; TS[1]: 136) Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=141; TS[1]: 141) Empagliflozin 10 mg+Metformin (n=140; TS[1]: 140) Linagliptin 5 mg+Metformin (n=132; TS[1]: 132)	Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Multinational: 212 Zentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Italien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA 08/2011–09/2013	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 24 Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 52 Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 52 UE während 52 Wochen UE von besonderem Interesse während 52 Wochen[2] SUE während 52 Wochen Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE während 52

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
						Wochen Hypoglykämien während 52 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3, 4, 70, 71						
1218.20	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin	Gesamtpopulation: n=1.551 Linagliptin+Metformin (n=777; TS[1]: 776) Glimepirid+Metformin (n=775; TS[1]: 775)	Wash-out (ggf.): Sechs Wochen Run-in: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche	Multinational: 209 Zentren in 16 Ländern: Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, UK, Ungarn, USA 02/2008–12/2010	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) UE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) UE von besonderem Interesse während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)[2] SUE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Absetzen der Studienmedikation aufgrund

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
						von UE während 104 Wochen (Interims-analyse Woche 52) Hypoglykämien während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 1, 3, 5, 42, 43, 44						

BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE:Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Beinhaltet die Endpunkte Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse.

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vorbehandlung
1245.28	Empagliflozin 25 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1–4 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
1245.23/ 1245.31	Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg qd oder 25 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zweifachtherapie: Placebo qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten
1275.1	Kombinationspräparat: Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg qd oder Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Empagliflozin 10 mg qd oder Empagliflozin 25 mg qd oder Linagliptin 5 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
1218.20	Linagliptin 5 mg Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1–4 mg qd Hintergrundtherapie: Metformin	Bei Patienten, mit Vorbehandlung mit Metformin+weiterem OAD vor Studienbeginn: Vor Randomisierung sechs Wochen Wash-out-Periode. Anschließend zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase für alle Patienten.
OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; qd: einmal täglich			

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu Baseline) – RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht n (%)	BMI (kg/m²) MW (SD)	Hüftumfang (cm) MW (SD)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217[a]	55,5 (9,9)	w: 92 (42,4) m: 125 (57,6)	29,12 (5,48)	99,1 (13,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213[a]	55,6 (10,2)	w: 93 (43,7) m: 120 (56,3)	29,72 (5,72)	100,0 (14,5)
Placebo+Metformin	207[a]	56,0 (9,7)	w: 91 (44,0) m: 116 (56,0)	28,70 (5,22)	99,3 (12,8)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391, 392, 396					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765[a]	56,2 (10,3)	w: 333 (43,5) m: 432 (56,5)	29,95 (5,28)	101,8 (13,3)
Glimepirid+Metformin	780[a]	55,7 (10,4)	w: 359 (46,0) m: 421 (54,0)	30,27 (5,30)	101,7 (13,2)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137[a]	56,1 (10,5)	w: 59 (43,1) m: 78 (56,9)	30,87 (5,38)	103,2 (13,3)
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140[a]	55,5 (10,0)	w: 75 (53,6) m: 65 (46,4)	31,80 (5,28)	104,5 (13,6)
Linagliptin 5 mg +Metformin	128[a]	56,2 (10,0)	w: 64 (50,0) m: 64 (50,0)	30,56 (5,40)	102,5 (13,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776, 5777, 5781					
1218.20					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776[b]	59,8 (9,4)	w: 314 (40,5) m: 462 (59,5)	30,21 (4,77)	103,8 (13,0)
Glimepirid+Metformin	775[b]	59,8 (9,4)	w: 304 (39,2) m: 471 (60,8)	30,31 (4,57)	104,2 (12,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 243, 244, 245, 246					

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht n (%)	BMI (kg/m²) MW (SD)	Hüftumfang (cm) MW (SD)

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; m: männlich; MW: Mittelwert; n. k.: nicht kalkulierbar; w: weiblich; Mittelwert; SD: Standardabweichung; TS: Treated Set

a: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde.

b: TS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) – RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**schwarz/afro-amerikanisch**	**andere**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217[a]	112 (51,6)	99 (45,6)	4 (1,8)	2 (0,9)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213[a]	113 (53,1)	98 (46,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Placebo+Metformin	207[a]	113 (54,6)	92 (44,4)	2 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[a]	498 (65,1)	254 (33,2)	12 (1,6)	1 (0,1)
Glimepirid+Metformin	780[a]	519 (66,5)	253 (32,4)	8 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 320					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[a]	104 (75,9)	19 (13,9)	8 (5,8)	6 (4,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[a]	100 (71,4)	20 (14,3)	13 (9,3)	7 (5,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[a]	96 (75,0)	14 (10,9)	9 (7,0)	9 (7,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[b]	660 (85,1)	94 (12,1)	20 (2,6)	2 (0,3)
Glimepirid+Metformin	775[b]	659 (85,0)	96 (12,4)	18 (2,3)	2 (0,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 243					

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**schwarz/afro-amerikanisch**	**andere**

FAS: Full Analysis Set; TS: Treated Set

a: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde.

b: TS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) – RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika[1]**	**Asien**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217[a]	66 (30,4)	49 (22,6)	10 (4,6)	92 (42,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213[a]	65 (30,5)	49 (23,0)	9 (4,2)	90 (42,3)
Placebo+Metformin	207[a]	62 (30,0)	47 (22,7)	9 (4,3)	89 (43,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[a]	317 (41,4)	97 (12,7)	136 (17,8)	215 (28,1)
Glimepirid+Metformin	780[a]	322 (41,3)	99 (12,7)	140 (17,9)	219 (28,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 320					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[a]	39 (28,5)	62 (45,3)	19 (13,9)	17 (12,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[a]	37 (26,4)	65 (46,4)	20 (14,3)	18 (12,9)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[a]	39 (30,5)	54 (42,2)	18 (14,1)	17 (13,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[b]	596 (76,8)	68 (8,8)	-	84 (10,8)
Glimepirid+Metformin	775[b]	589 (76,0)	80 (10,3)	-	77 (9,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 229					

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika[1]**	**Asien**

FAS: Full Analysis Set; TS: Treated Set

1: In Studie 1218.20 wurden afrikanische, aber keine lateinamerikanischen Zentren aufgenommen (Linagliptin+Metformin: n=28 [3,6 %]; Glimepirid+Metformin: n=29 [3,7 %]).

a: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde.

b: TS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population) – RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≤1 Jahr**	**>1–5 Jahre**	**>5–10 Jahre**	**>10 Jahre**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	20 (9,2)	78 (35,9)	68 (31,3)	51 (23,5)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	19 (8,9)	69 (32,4)	74 (34,7)	51 (23,9)
Placebo+Metformin	207	19 (9,2)	83 (40,1)	65 (31,4)	40 (19,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391, 393					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	79 (10,3)	341 (44,6)	214 (28,0)	131 (17,1)
Glimepirid+Metformin	780	93 (11,9)	336 (43,1)	211 (27,1)	140 (17,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137	13 (9,5)	51 (37,2)	39 (28,5)	34 (24,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140	10 (7,1)	50 (35,7)	50 (35,7)	30 (21,4)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128	10 (7,8)	44 (34,4)	42 (32,8)	32 (25,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776, 5779					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	764	50 (6,5)	316 (41,4)	398 (52,1)[a]	
Glimepirid+Metformin	755	58 (7,7)	291 (38,5)	406 (53,8)[a]	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 344					

		Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≤1 Jahr**	**>1–5 Jahre**	**>5–10 Jahre**	**>10 Jahre**
FAS: Full Analysis Set a: Für Studie 1218.20 wurden die Gruppen >5–10 Jahre und >10 Jahre zusammengefasst zu >5 Jahre. FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde (und bei Studie 1218.20 zusätzlich ein Wert unter Behandlung).					

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu Baseline) (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Patienten mit HbA1c n (%)		
Behandlungsgruppe	**N**	**HbA1c (%) MW (SD)**	**<8,5 %**	**≥8,5 %**	**NPG (mg/dl) MW (SD)**
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7,94 (0,79)	160 (73,7)	57 (26,3)	154,6 (35,4)[a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	7,86 (0,87)	165 (77,5)	48 (22,5)	149,4 (30,7)
Placebo+Metformin	207	7,90 (0,88)	157 (75,8)	50 (24,2)	156,0 (32,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 395					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,81)	584 (76,3)	181 (23,7)	150,0 (32,0)
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,86)	589 (75,5)	191 (24,5)	149,8 (35,7)
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137	8,00 (0,93)	103 (75,2)	34 (24,8)	161,6 (34,8)[a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140	8,02 (0,83)	104 (74,3)	36 (25,7)	159,9 (37,8)[a]
Linagliptin 5 mg+Metformin	128	8,02 (0,90)	95 (74,2)	33 (25,8)	156,3 (30,7)[a]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5780					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	764	7,7 (0,9)	612 (80,1)	152 (19,9)	164,5 (42,8)
Glimepirid+Metformin	755	7,7 (0,9)	613 (81,2)	142 (18,8)	166,1 (42,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 343					

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten mit HbA1c n (%) <8,5 %	Patienten mit HbA1c n (%) ≥8,5 %	NPG (mg/dl) MW (SD)
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose ; SD: Standardabweichung FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde (und bei Studie 1218.20 zusätzlich ein Wert unter Behandlung). a: Hinsichtlich NPG wurden Werte für N-1 Patienten im jeweiligen Studienarm erfasst.					

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	SBP (mmHg) MW (SD)	DBP (mmHg) MW (SD)	Patienten mit SBP/DBP <130/<80 mmHg n (%)	Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	129,6 (14,1)	79,6 (8,0)	75 (34,6)	124 (57,1)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	130,0 (15,1)	78,4 (8,4)	75 (35,2)	124 (58,2)
Placebo+Metformin	207	128,6 (14,7)	78,1 (7,9)	71 (34,3)	107 (51,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 392, 396, 397					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[a]	133,4 (15,9)	79,5 (9,6)	244 (31,9)	479 (62,6)
Glimepirid+Metformin	780[a]	133,5 (16,0)	79,4 (9,2)	242 (31,0)	471 (60,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[a]	131,6 (14,4)	80,2 (9,6)	38 (27,7)	94 (68,6)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[a]	129,2 (13,4)	79,9 (8,7)	48 (34,3)	98 (70,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[a]	128,4 (12,5)	77,7 (8,5)	51 (39,8)	76 (59,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S.5778, 5781, 5782; 1275.1; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 554					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[b]	134,8 (16,0)	80,1 (8,7)	159 (20,5)	580 (74,7)
Glimepirid+Metformin	774[b]	135,2 (15,4)	80,0 (8,7)	167 (21,6)	596 (76,9)

Behandlungsgruppe	N	SBP (mmHg) MW (SD)	DBP (mmHg) MW (SD)	Patienten mit SBP/DBP <130/<80 mmHg n (%)	Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 182, 348, 732; 1218.20; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 350					

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SBP: Systolischer Blutdruck; TS: Treated Set

a: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde.

b: TS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	N	≥90 n (%)	60–<90 n (%)	30–<60 n (%)	<30 n (%)
1245.23/1245.31					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	96 (44,2)	112 (51,6)	9 (4,1)	0 (0,0)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	91 (42,7)	108 (50,7)	14 (6,6)	0 (0,0)
Placebo+Metformin	207	95 (45,9)	100 (48,3)	12 (5,8)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391, 393					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[a]	313 (40,9)	439 (57,4)	13 (1,7)	0 (0,0)
Glimepirid+Metformin	780[a]	318 (40,8)	440 (56,4)	22 (2,8)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 845					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[a]	64 (46,7)	68 (49,6)	5 (3,6)	0 (0,0)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[a]	60 (42,9)	78 (55,7)	2 (1,4)	0 (0,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[a]	57 (44,5)	65 (50,8)	6 (4,7)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5779					

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≥90 n (%)**	**60–<90 n (%)**	**30–<60 n (%)**	**<30 n (%)**
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[b]	396 (51,0)	344 (44,3)	36 (4,6)	0 (0,0)
Glimepirid+Metformin	775[b]	371 (47,9)	365 (47,1)	39 (5,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 245					

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; TS: Treated Set

a: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde.

b: TS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studie 1245.23/1245.31

Design

Die Studie 1245.23 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2012c). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Behandlung erfolgte als Zusatztherapie zu Metformin (≥1.500 mg/d oder maximal tolerierte Dosis) oder zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.307 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg : Empagliflozin 25 mg : Placebo) randomisiert. Davon hatten 638 Patienten Metformin als Hintergrundtherapie. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening und der geografischen Region. Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase. Im darauffolgenden 24-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten mit der Hintergrundtherapie Metformin täglich 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin; Patienten der Kontrollgruppe erhielten einmal täglich Placebo. Metformin wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie es bereits vor

Studienbeginn eingenommen wurde. Der randomisierten 24-wöchigen Behandlung mit Studienmedikation folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen.

Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, und für zentrale sekundäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Hispanics/non-Hispanics, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt) und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt).

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach geografischer Region, Grad der Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Die Studie 1245.31 ist eine multizentrische, multinationale Studie, in die Teilnehmer der Studien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 unter Beibehaltung der Verblindung und der in der jeweiligen Studie erhaltenen Studienmedikation eingeschlossen wurden (Boehringer Ingelheim 2014b). Von dieser Gesamtgruppe werden hier nur die Personen betrachtet, die in der Studie 1245.23 mit der Hintergrundtherapie Metformin in eine der Gruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo eingeschlossen waren. In dieser Studie wurden die Teilnehmer weitere 52 Wochen behandelt, so dass sich eine Gesamtstudiendauer von bis zu 76 Wochen ergibt.

Studienpopulation

In die Studie 1245.23 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2012c). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % (in Deutschland zwischen 7,0 % und 9,0 %) aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankungen oder unkontrollierte Hyperglykämie nach nächtlichem Fasten während der Run-in-Phase.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind alle drei Behandlungsarme mit Metformin als Hintergrundtherapie sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin

10 mg+Metformin / Empagliflozin 25 mg+Metformin / Placebo+Metformin bei 55,5 / 55,6 / 56,0 Jahren und 57,6 % / 56,3 % / 56,0 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 99,1 / 100,0 / 99,3 cm und der durchschnittliche BMI bei 29,12 / 29,72 / 28,70 kg/m² (Tabelle 4-95). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die drei Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-98). Insgesamt hatten 31,3 % / 34,7 % / 31,4 % der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 23,5 % / 23,9 % / 19,3 % vor über 10 Jahren. Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 154,6 / 149,4 / 156,0 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 7,94 % / 7,86 % / 7,90 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in allen Behandlungsarmen größer (73,7 % / 77,5 % / 75,8 %) (Tabelle 4-99). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Hypertonie in der Vorgeschichte hatten 57,1 % / 58,2 % / 51,7 % der Patienten (Tabelle 4-100). Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (51,6 % / 50,7 % / 48,3 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-101). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden für die Auswertung einbezogen und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014b): Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten mit Metformin als Hintergrundtherapie (N=970). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=638). Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=637). Dieses entspricht dem FAS (N=637). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die in Studie 1245.23 mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters±sieben Tage der letzten On-Treatment-Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten On-Treatment-Visite aufweisen (N=580), für Studie 1245.31 mussten die Patienten mindestens 526 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, die letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters für Woche 76 liegen und eine Messung des HbA1c bei der Visite zu Woche 76 aufweisen (N=417). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=580). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle PPS-Patienten umfasst, die mindestens 161 Tage der Behandlung abschlossen (N=549). Das PPS ist nur für Studie 1245.23 und nicht für Studie 1245.31 definiert.

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden

Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d. h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Werte (OC) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Studie 1245.28

Design

Die Studie 1245.28 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2014a). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Glimepirid (1–4 mg, einmal täglich) untersucht. Die Behandlung erfolgte in Kombination mit Metformin (≥1.500 mg/d oder die maximal tolerierte Dosis) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.549 Patienten in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Empagliflozin : Glimepirid) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening (eGFR <90 ml/min/1,73 m², eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien).

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase. Im darauffolgenden 104-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten der Empagliflozin+Metformin-Gruppe täglich 25 mg Empagliflozin und ein Glimepirid-Placebo. Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe erhielten täglich 1–4 mg Glimepirid und ein Empagliflozin-Placebo. Die Dosierung von Glimepirid sollte im Fall einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle (NPG >110 mg/dl) in vierwöchentlichen Abständen erhöht werden, wenn nach Ermessen des Prüfarztes kein Hypoglykämie-Risiko bestand. Der randomisierten 104-wöchigen Studienperiode mit Behandlung folgten ein Verlängerungszeitraum mit nochmals 104-wöchiger Behandlungsdauer und eine vierwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 und 104 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen der NPG, des Körpergewichts und des Blutdrucks. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für wesentliche sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Hispanics/non-Hispanics, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur

für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt) und Patienten mit verzögert auftretendem, autoimmun-bedingtem Diabetes (LADA).

Die statistische Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region und Grad der Nierenfunktion. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell entweder mit ANCOVA analysiert oder anhand der logistischen Regression untersucht. Alle weiteren Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Studienpopulation

In der Studie 1245.28 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2014a). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten, Lebererkrankungen oder eingeschränkte Nierenfunktion während der Run-in-Phase sowie Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA).

Im Bezug auf demografische Charakteristika gab es keinen relevanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin / Glimepirid+Metformin bei 56,2 / 55,7 Jahren und 56,5 % / 54,0 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 101,8 / 101,7 cm, der durchschnittliche BMI bei 29,95 / 30,27 kg/m² (Tabelle 4-95). Hinsichtlich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Am häufigsten lag die Diagnose des T2DM bei den Patienten 1 bis 5 Jahre zurück (44,6 % / 43,1 %). Insgesamt hatten 28,0 % / 27,1 % der Patienten die Diabetesdiagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 17,1 / 17,9 % vor über 10 Jahren (Tabelle 4-98). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 150,0 / 149,8 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen 7,92 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <8,5 % war in beiden Behandlungsarmen am größten (76,3 / 75,5 %) (Tabelle 4-99). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Diesbezüglich gab es kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 62,6 / 60,4 % der Patienten (Tabelle 4-100). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte eine eGFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (57,4 % / 56,4 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der beiden Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-101). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den beiden

Behandlungsarmen bei Baseline vergleichbar, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie einbezogen und wie folgt definiert: Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=2.637). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=1.549). Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=1.545). Dieses entspricht dem FAS (N=1.545), allerdings musste bei den Patienten im FAS zusätzlich ein Baseline-HbA1c-Wert vorhanden sein. Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben (N=1.300). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen (N=1.292). Das PPS-Completers Set bildet eine weitere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=1.174).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d. h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Werte (OC) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Studie 1275.1

Design

Studie 1275.1 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013d). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationspräparate Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg bzw. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg (qd) im Vergleich zu den einzelnen Präparaten Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg und Linagliptin 5 mg (qd) untersucht. Die Behandlung erfolgte alleine oder in Kombination mit Metformin (≥1.500 mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.363 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg : Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg : Empagliflozin 25 mg : Empagliflozin 10 mg : Linagliptin 5 mg) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m², eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Nordamerika, Südamerika, Asien und Europa). Um eine ungleiche Verteilung der Patienten auf die

Behandlungsarme zu verhindern, wurden 10er-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) verwendet und den Strata zugeordnet.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase. Im darauffolgenden 52-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten der aktiven Behandlungsarme täglich eine Dosis der aktiven Behandlung (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg) sowie vier Placebo. Metformin wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie es bereits vor Studienbeginn eingenommen wurde. Der randomisierten 52-wöchigen Studienperiode mit aktiver Behandlung folgte eine 4-wöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit der Kombinationspräparate mit Empagliflozin+Linagliptin gegenüber den einzelnen Komponenten (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg) hinsichtlich der Veränderung im HbA1c-Wert am Studienende im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen der NPG, des Körpergewichts und der Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7 %. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für wesentliche sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Hispanics/non-Hispanics, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), und HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt).

Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Gruppen der behandlungsnaiven Patienten und der mit Metformin behandelten Patienten. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mit ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet, alle weiteren Endpunkte wurden explorativ analysiert.

Studienpopulation

In Studie 1275.1 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin oder behandlungsnaive Patienten eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2013d). Die Patienten mussten beim Screening einen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten während der Run-in-Phase oder Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lebererkrankungen oder Krebs.

Da die Analyse der Kombinationspräparate wie auch der behandlungsnaiven Patienten im vorliegenden Dossier nicht relevant sind, werden im Folgenden nur die Daten der einzelnen

Komponenten (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Linagliptin 5 mg) für die Patienten mit Metformin-Hintergrundtherapie betrachtet.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika waren alle drei Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen mit Metformin als Hintergrundtherapie und Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg bei 56,1 / 55,5 / 56,2 Jahren und 56,9 % / 46,4 % / 50,0 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 103,2 / 104,5 / 102,5 cm, der durchschnittliche BMI bei 30,87 / 31,80 / 30,56 kg/m² (Tabelle 4-95). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die drei relevanten Behandlungsarme ähnlich. Insgesamt hatten 28,5 / 35,7 / 32,8 % der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 24,8 / 21,4 / 25,0 % vor über 10 Jahren (Tabelle 4-98). Die NPG-Ausgangswerte lagen bei 161,6 / 159,9 / 156,3 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 8,00 % / 8,02 % / 8,02 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in allen Behandlungsarmen größer (75,2 % / 74,3 % / 74,2 %) (Tabelle 4-99). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte mit Hypertonie hatten 68,6 % / 70,0 % / 59,4 % der Patienten (Tabelle 4-100). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline eine eGFR zwischen 60–90 ml/min/1,73 m² (49,6 % / 55,7 % / 50,8 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-101). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei Behandlungsarmen bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie zu Woche 52 einbezogen und wie folgt definiert: Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=1.179). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=686). Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=686). Das FAS enthält alle Patienten des TS, die einen Baseline-HbA1c-Wert und mindestens einen On-Treatment HbA1c-Wert haben (N=674). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS und schließt alle Patienten ein, die mindestens 357 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters der letzten On-Treatment Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten Visite aufweisen (N=593).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d.h. auf ‚fehlend' gesetzt und per LOCF imputiert wurden. Bei der explorativen

Analyse der OC wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Studie 1218.20

Design

Die Studie 1218.20 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit manifestem T2DM, die auf eine stabile Tagesdosis von mindestens 1.500 mg Metformin eingestellt waren, entweder auf eine Behandlung mit Linagliptin 5 mg oder mit Glimepirid (1–4 mg) randomisiert wurden (Boehringer Ingelheim 2012a). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis) als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen OAD unzureichend kontrolliert war. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen.

Am Anfang der Studie gab es eine sechswöchige Wash-out-Phase, in der die bisherige orale antidiabetische Therapie abgesetzt wurde, soweit sie zusätzlich zu Metformin gegeben worden war. Für Patienten, die mit Metformin-Monotherapie vorbehandelt waren, entfiel diese Wash-out-Phase. Danach folgte eine zweiwöchige offene Placebo-Run-in-Phase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen, erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert hinsichtlich des HbA1c-Werts zu Beginn der Run-in-Periode (<8,5 % versus ≥8,5 %) und bezüglich der Zahl der OAD bei Aufnahme in die Studie (Metformin-Monotherapie versus Metformin plus ein weiteres OAD).

Während der gesamten Studiendauer nahmen die Patienten Metformin als Basistherapie in unveränderter Dosis weiter ein. Zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase von 104 Wochen Dauer wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Linagliptin (5 mg/Tag) oder Glimepirid zugeteilt. In den ersten zwölf Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte in vierwöchigen Intervallen eine Dosistitration von Glimepirid (1–4 mg/Tag) und Linagliptin (Scheintitration), solange die Werte des zu Hause und in der Praxis gemessenen Nüchternblutzuckers >110 mg/dl (6,1 mmol/l) waren und sofern der Prüfarzt kein Hypoglykämie-Risiko sah. Der 104-wöchigen Behandlung mit Studienmedikation folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu Baseline zu zeigen. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienbeginn und für die vorausgegangene antidiabetische Behandlung. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurden Tests auf Überlegenheit durchgeführt. Die geplante Interimanalyse (Amendment Nummer 4 zum Studienprotokoll vom 29. Oktober 2008) nach 52 Wochen Behandlungsdauer war Teil der konfirmatorischen Testprozedur. Das multiple Testniveau wurde mithilfe der Bonferroni-Korrektur kontrolliert.

Das multiple Niveau α=0,05 wurde auf die Tests zu Woche 52 (α=0,025) und Woche 104 (α=0,025) aufgeteilt.

Studienpopulation

In die Studie 1218.20 wurden Patienten mit T2DM eingeschlossen, die mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg oder maximal tolerierte) und höchstens einem weiteren OAD vorbehandelt waren. Patienten, die mit zwei OAD vorbehandelt wurden, mussten vor einer Wash-out-Phase von sechs Wochen und einer Run-in-Phase von zwei Wochen einen HbA1c-Wert zwischen 6,0 % und 9,0 % aufweisen (Boehringer Ingelheim 2012a). Patienten, die nur mit Metformin vorbehandelt wurden, mussten einen HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10,0 % aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leberfunktion, Allergie oder Serumkreatinin >1,5 mg/dl.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen mit Metformin als Hintergrundtherapie und Linagliptin 5 mg / Glimepirid (1–4 mg) bei 59,8 / 59,8 Jahren und 59,5 / 60,8 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 103,8 / 104,2 cm, der durchschnittliche BMI bei 30,2 / 30,3 kg/m² (Tabelle 4-95). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme ähnlich. Insgesamt hatten 52,1 / 53,8 % der Patienten die Diabetes-Diagnose vor über 5 Jahren erhalten (Tabelle 4-98). Die NPG-Ausgangswerte lagen bei 164,5 / 166,1 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Baseline waren 7,7 / 7,7 %. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5 % war in beiden Behandlungsarmen groß (80,1 / 81,2 %) (Tabelle 4-99). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei Baseline ermittelt. Diesbezüglich gab es kaum Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte mit Hypertonie hatten 74,4 / 76,9 % der Patienten (Tabelle 4-100). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der größte Anteil der Patienten hatte bei Baseline eine eGFR ≥90 ml/min/1,73 m² (51,0 / 47,9 %) oder zwischen 60–90 ml/min/1,73 m² (44,3 / 47,1 %). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht ermittelt (Tabelle 4-101). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Linagliptin 5 mg / Glimepirid (1–4 mg) bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie zu Woche 52 einbezogen und wie folgt definiert: Das Screened Set umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N= 2.283). Das Randomised Set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N= 1.552). Das FAS-Completers Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 648 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und eine Messung des HbA1c an Woche 104 aufweisen (N= 1.158). Das PPS bildet

eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung aufwiesen (N= 1.160). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-Completers äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-Completers, welche alle Patienten umfasst, die mindestens 648 Tage der Behandlung abschlossen und eine valide Messung des HbA1c an Woche 104 aufwiesen (N= 905).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von Rescue-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d.h. auf ‚fehlend' gesetzt und per LOCF imputiert wurden. Bei der explorativen Analyse der OC wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer Rescue-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche

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 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1245.28	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Es handelt sich bei Studie 1245.28 um eine doppelt verblindete, randomisierte, aktiv-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im

Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m², <90 ml/min/1,73 m²) und geografischer Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Studie 1275.1

Die Studie 1275.1 ist eine doppelt verblindete randomisierte aktivkontrollierte Vergleichsstudie. Die Stratifizierung erfolgte separat für behandlungsnaive und mit Metformin-vorbehandelte Patienten nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Nierenfunktionsstörung eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Lateinamerika, Nordamerika). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise in Zehner-Blöcken auf die Strata randomisiert durchgeführt. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1. Eine Randomisierungsliste wurde seperat für behandlungsnaive und Metformin-vorbehandelte Patienten erstellt. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Studie 1245.23/1245.31

Es handelt sich bei Studie 1245.23 um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit einer Dauer von 24 Wochen. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe des validierten Systems interactive Voice and Web response (IXRS). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Nierenfunktionsstörung eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m²; moderate Nierenfunktionsstörung eGFR 30–<60 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen.

Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

In die Studie 1245.31 wurden unter anderem die Teilnehmer der Studie 1245.23 eingeschlossen. Für die Teilnehmer der Extensionsstudie wurde die in der ursprünglichen Studie randomisierte Therapie für weitere 52 Wochen fortgeführt, so dass sich eine Gesamtbeobachtungsdauer von bis zu 76 Wochen ergibt. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht ausgeschlossen werden, da mit längerer Expositionsdauer das Risiko für unerwünschte Ereignisse steigt. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+ Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Die gesamte durchschnittliche Studienmedikationsdauer betrug 488 (Placebo+Metformin), 574 (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 525 (Empagliflozin 25 mg+Metformin) Tage.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie 1245.23/1245.31 als niedrig eingestuft.

Studie 1218.20

Bei der Studie 1218.20 handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte aktivkontrollierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %) und der antidiabetischen Vorbehandlung (Metformin als Monotherapie, Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System interactive voice/web response (IVRS/IWRS), das den Patienten computergeneriert zu einer Behandlungsgruppe zuteilte. Die Zuteilung von Medikationsnummern wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein Double-Dummy-Design verwendet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Für Studie 1218.20 ist das Verzerrungspotenzial dementsprechend als niedrig anzusehen.

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 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil I)

Studie	Veränderung im HbA1c	Gewichts-veränderung	Blutdruck-änderung	Gesamtrate UE
1245.28	ja	ja	ja	ja
1275.1	ja	ja	ja	ja
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil II)

Studie	UE von besonderem Interesse[1]	Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	SUE	Hypoglykämien
1245.28	ja	ja	ja	ja
1275.1	ja	ja	ja	ja
1245.23/1245.31	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja

MACE-3: Major Adverse Cardiovascular Event; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: UE von besonderem Interesse umfassen die Endpunkte Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse und werden im Abschnitt Gesamtrate UE dargestellt (4.3.2.1.3.1.4 und 4.3.2.1.3.2.4).

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – 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 3 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.**

4.3.2.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT

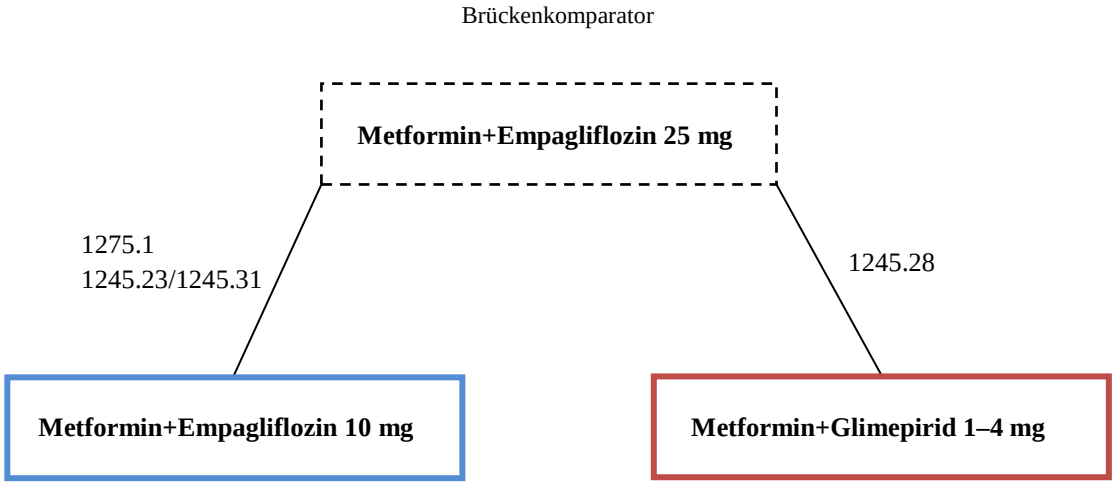
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

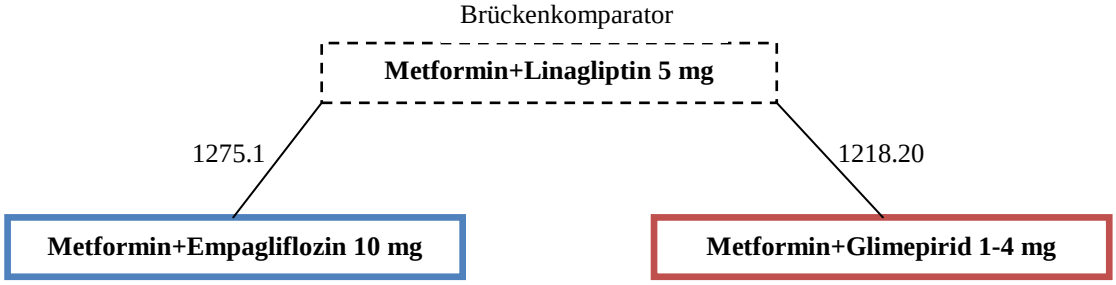
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



Wie in der Fußnote von Tabelle 4-H erläutert, werden die Indirekten Vergleiche III und IV nur dann in Modul 4 dargestellt, wenn bei der kombinierten Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 eine relevante Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest <0,2) zwischen den Studien festgestellt wurde. Ansonsten erfolgt die Darstellung in Modul 5. Auch die Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Datenschnittpunkten (Studiendauern) werden nicht im Rahmen dieses Moduls dargestellt, sondern in Modul 5. Dies betrifft alle in 4.3.2.1.3 dargestellten Endpunkte.

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c

Studie	Operationalisierung
1245.28	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 und 104 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 47, 73, 91, 94	
1275.1	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 70, 87	
1245.23/ 1245.31	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 und 76. FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 und 76 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)S. 103, 104, 106	
1218.20	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 und 104. FAS (LOCF)-Population[1]. Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 42, 53, 74	
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben beim Screening und in den Wochen 1, 4, 12, 28, 40, 52, 65, 78, 91 und 104 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 und 104 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben beim Screening und zu jeder Visite in der randomisierten Phase entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 6, 12, 18, 24, 41, 52, 64 und 76 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung

des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 76 wurde in Studie 1245.31 post hoc als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben beim Screening und zu jeder Visite in der randomisierten Phase entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderungen des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 und bis Woche 104 waren als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [LOCF]-Population)

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) bei Baseline MW (SE)	HbA1c (%) bei Beobachtungszeitpunkt MW (SE) [2]	Änderung (%) von Baseline bis Beobachtungszeitpunkt MW (SE)[2]	MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,31 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,04[a] (0,11) [-0,25; 0,17][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140	8,02 (0,07)	7,35 (0,07)	-0,66 (0,07)	
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	7,94 (0,05)	7,28 (0,05)	-0,62 (0,05)	0,12[a] (0,07) [-0,02; 0,27][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	213	7,86 (0,06)	7,16 (0,05)	-0,74 (0,05)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 47					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76 Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	354	-	-	-	0,06 [-0,10; 0,21]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	353	-	-	-	
Test auf Heterogenität (I^2; p-Wert[3]): I^2=42 %, p=0,19					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 1					
1245.28					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,03)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5					

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) bei Baseline MW (SE)	HbA1c (%) bei Beobachtungs-zeitpunkt MW (SE) [2]	Änderung (%) von Baseline bis Beobach-tungszeitpunkt MW (SE)[2]	MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,31 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,21 (0,11) [-0,42; >0,00]
Linagliptin 5 mg +Metformin	128	8,02 (0,08)	7,51 (0,08)	-0,50 (0,08)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.5					
1218.20					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	764	7,69 (0,03)	7,28 (0,04)	-0,41 (0,03)	0,22 (0,04) [0,14; 0,30]
Glimepirid+Met-formin	755	7,69 (0,03)	7,06 (0,04)	-0,63 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S.48					
Indirekter Vergleich III					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,31 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,04[a] (0,11) [-0,25; 0,17][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140	8,02 (0,07)	7,35 (0,07)	-0,66 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 5					
1245.28					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metfor-min	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,03)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5					

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) bei Baseline MW (SE)	HbA1c (%) bei Beobachtungszeitpunkt MW (SE) [2]	Änderung (%) von Baseline bis Beobachtungszeitpunkt MW (SE)[2]	MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]
Indirekter Vergleich IV					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	7,94 (0,05)	7,28 (0,05)	-0,62 (0,05)	0,12[a] (0,07) [-0,02; 0,27][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	213	7,86 (0,06)	7,16 (0,05)	-0,74 (0,05)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 47					
1245.28					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,03)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5					

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Berechnet mittels ANCOVA, adjustiert nach Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche eine relevante Heterogenität an (p=0,19). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Der Indirekte Vergleich I auf Basis der kombinierten Analyse wird trotz dieses Befunds dargestellt und interpretiert. Zusätzlich werden die indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien (Indirekter Vergleich III und Indirekter Vergleich IV) dargestellt und interpretiert.

Tabelle 4-109: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis Woche 52/76/104 aus RCT (FAS [LOCF]-Population)

Vergleich	MWD (%) (SE) [95%-KI]	Reverse[1]	Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid MWD [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin	0,06[a] [-0,10; 0,21]	nein	-0,05 [-0,23; 0,13]
Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 1			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin	-0,21 (0,11) [-0,42; 0,00]	nein	0,01 [-0,22; 0,24]
Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,22 (0,04) [0,14; 0,30]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 1			
Indirekter Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin	-0,04 (0,11) [-0,25; 0,17]	nein	-0,15 [-0,38; 0,08]
Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 1			
Indirekter Vergleich IV (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin	0,12 (0,07) [-0,02; 0,27]	nein	0,01 [-0,15; 0,17]
Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 1			

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: Die Mittelwertdifferenz wurde mit umgekehrtem Vorzeichen in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

a: Für die kombinierte Analyse ist kein SE verfügbar.

Indirekter Vergleich I zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 (52 Wochen) und 1245.23/1245.31 (76 Wochen) zeigte von Baseline bis zur betrachteten Woche keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich der HbA1c-Veränderung (adj. MWD: 0,06; 95 %-KI [-0,10; 0,21]). Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1245.28 von Baseline bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11; 95 %-KI [-0,19; -0,02]) (Tabelle 4-108). Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=Reverse) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich der Studie 1245.28 und der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen Unterschied in der HbA1c-Veränderung von Baseline bis zur jeweiligen Woche gegenüber Glimepirid+Metformin (MWD: -0,05 %; 95 %-KI [-0,23; 0,13]) (Tabelle 4-109). Es ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses zu berücksichtigen, dass bei der kombinierten Analyse eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt wurde. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV dargestellt. Weitere Sensitivitätsanalysen sind Modul 5 zu entnehmen.

Indirekter Vergleich II zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 52 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: -0,21 %; 95 %-KI [-0,42; 0,00]). Linagliptin+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1218.20 von Baseline bis Woche 52 weniger stark als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: 0,22; 95 %-KI [0,14; 0,30])(Tabelle 4-108). Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde der Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=Reverse) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin eine gleichwertige HbA1c-Veränderung gegenüber Glimepirid+Metformin (MWD: 0,01; 95 %-KI [-0,22; 0,24]) (Tabelle 4-109).

Indirekter Vergleich III zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 52 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (adj. MWD: -0,04 %; 95 %-KI [-0,25; 0,17]). Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1245.28 von Baseline bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11 %; 95 %-KI [-0,19; -0,02]) (Tabelle 4-108). Um die MWD zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zu berechnen, wurde aus Studie 1245.28 die MWD zwischen Glimepirid+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin benötigt. Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde

der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=Reverse) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin eine gleichwertige HbA1c-Veränderung gegenüber Glimepirid+Metformin von Baseline bis Woche 52/104 (MWD: -0,15 %; 95 %-KI [-0,38; 0,08]) (Tabelle 4-109). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis des Indirekten Vergleichs I und steht mit diesem in Einklang.

Indirekter Vergleich IV zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1245.23/1245.31 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 76 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (adj. MWD: 0,12 %; 95 %-KI [-0,02; 0,27]). Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1245.28 von Baseline bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11 %; 95 %-KI [-0,19; -0,02]) (Tabelle 4-108). Um die MWD zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zu berechnen, wurde aus Studie 1245.28 die MWD zwischen Glimepirid+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin benötigt. Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=Reverse) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin eine gleichwertige HbA1c-Veränderung gegenüber Glimepirid+Metformin von Baseline bis zur jeweiligen Woche (MWD: 0,01 %; 95 %-KI [-0,15; 0,17]) (Tabelle 4-109). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis des Indirekten Vergleichs I und steht mit diesem in Einklang.

Insgesamt sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche konsistent. Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigt gegenüber Glimepirid+Metformin auf Basis der indirekten Vergleiche eine zumindest gleichwertige Senkung des HbA1c-Werts gegenüber Baseline.

Responder-Analyse bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich HbA1c <7 % bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF]-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	0,98[a] [0,69; 1,40][a]	0,97[a] [0,55; 1,73][a]	-0,58[a] [-12,01; 10,86][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	132	43 (32,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 128, 129					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	199	44 (22,1)	0,73[a] [0,52; 1,02][a]	0,69[a] [0,43; 1,10][a]	-8,26[a] [-16,96; 0,45][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	191	58 (30,4)			
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2015j) S. 182, 183					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76 Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	324	84	0,84 [0,63; 1,13]	0,78 [0,53; 1,15]	-5 [-13; 2]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	323	101			
Test auf Heterogenität (I^2; p-Wert[3]): I^2=31 %, p=0,23					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 1, 6, 10					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	690	232 (33,6)	1,09 [0,94; 1,27]	1,19 [0,94; 1,51]	2,71 [-2,17; 7,60]
Glimepirid+Metformin	715	221 (30,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 120, 121					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	1,12 [0,76; 1,64]	1,21 [0,67, 2,20]	3,43 [-8,09; 14,95]
Linagliptin 5 mg +Metformin	119	34 (28,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 128, 129					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	591	176 (29,78)	0,74 [0,63; 0,86]	0,59 [0,45; 0,77]	-10,69 [-16,10; -5,29]
Glimepirid +Metformin	593	240 (40,47)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 155, 156					

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c; Indirekter Vergleiche berechnet mittels Bucher-Methode.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität für das relative Risiko.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Responder-Analyse bezüglich HbA1c <7 % von Baseline bis zur jeweiligen Woche keine relevante Heterogenität (p=0,23). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und gleichgerichtet. Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-111: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse HbA1c <7 % bis zur jeweiligen Woche aus RCT(FAS [NCF]-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,91 [0,68; 1,22]	0,88 [0,60; 1,29]	-2,29 [-11,20; 6,67]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 6			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,82 [0,55; 1,25]	0,73 [0,40; 1,33]	-7,26 [-20,00; 5,46]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 6			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I zur* Responder-*Analyse HbA1c <7 % (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Der Indirekte Vergleich I stellt die Ergebnisse der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 der Studie 1245.28 gegenüber. Beim Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte sich nach 52/76 Wochen kein Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c <7 % (RR: 0,84; 95 %-KI [0,63; 1,13]) (Tabelle 4-110). Der direkte Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte nach 104 Wochen diesbezüglich ebenfalls keinen Unterschied (RR: 1,09; 95 %-KI [0,94; 1,27]) (Tabelle 4-110).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt entsprechend keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % (RR: 0,91; 95 %-KI [0,68; 1,22]) (Tabelle 4-111).

Indirekter Vergleich II zur* Responder-*Analyse HbA1c <7 % (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Der Indirekte Vergleich II stellt die Ergebnisse der Studien 1275.1 und 1218.20 gegenüber. Beim Vergleich der Kombinationen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin der Studie 1275.1 unterschied sich die Anzahl der Patienten mit HbA1c <7 % nicht signifikant (RR: 1,12; 95 %-KI [0,76; 1,64] (Tabelle 4-110). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde ein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % beobachtet (RR: 0,74; 95 %-KI [0,63; 0,86] (Tabelle 4-110).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergibt keinen signifikanten

Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7 % nach 52 Wochen (RR: 0,82; 95 %-KI [0,55; 1,25]) (Tabelle 4-111).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Mittelwerts- bzw. Risikodifferenz [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104	-	-	-0,11 [-0,19; -0,02][a]
Responder-Analyse HbA1c <7 % nach 104 Wochen	1,09 [0,94; 1,27]	1,19 [0,94; 1,51]	2,71 [-2,17; 7,60][b]
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5, 120–121			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/76/104	-	-	-0,05 [-0,23; 0,13][a]
Responder-Analyse HbA1c <7 % nach 52/76/104 Wochen	0,91 [0,68; 1,22]	0,88 [0,60; 1,29]	-2,29 [-11,20; 6,67][b]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 1, 6			
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52	-	-	0,01 [-0,22; 0,24][a]
Responder-Analyse HbA1c <7 % nach 52 Wochen	0,82 [0,55; 1,25]	0,73 [0,40; 1,33]	-7,26 [-20,00; 5,46][b]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 1, 6			
Indirekter Vergleich III Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/104	-	-	-0,15 [-0,38; 0,08][a]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 1			
Indirekter Vergleich IV Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 76/104	-	-	0,01 [-0,15; 0,17][a]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 1			
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins KI: Konfidenzintervall a: Mittelwertdifferenz der prozentualen Veränderung. b: Risikodifferenz in %.			

Alle indirekten Vergleiche zeigen konsistent keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der HbA1c-Veränderung zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-112). Für die Responder-Analysen zeigt sich in den Indirekten Vergleichen I und II kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Anteils an Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) für den jeweils betrachteten Zeitraum. Im direkten Vergleich zeigt die höhere Dosierung von Empagliflozin 25 mg+Metformin von Baseline bis Woche 104 eine signifikant stärkere HbA1c-Reduktion im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11; 95 %-KI [-0,19; -0,02]). In den Responder-Analysen bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 104 Wochen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin.

Insgesamt zeigten Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin konsistent keinen Unterschied in der HbA1c-Kontrolle verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (siehe therapeutischer Bedarf Modul 3B Abschnitt 3.2.2). Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zeigen, dass mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin eine gegenüber der ZVT vergleichbare Blutzuckerkontrolle (HbA1c) erreicht wird (bei einer gleichzeitig deutlich geringeren Rate an Hypoglykämien [siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.7]). Nachdem der Schwellenwert für die hier dargestellten Ergebnisse zur Responder-Analyse bzgl. des HbA1c-Werts bei 7 % liegt, befindet sich dieser in der Mitte des in der Nationalen VersorgungsLeitlinie vorgegebenen Zielbereichs von 6,5–7,5 % (BÄK et al. 2013), so dass die gezeigten Ergebnisse den deutschen Versorgungsbedarf widerspiegeln.

4.3.2.1.3.1.2 Gewichtsveränderung– indirekte Vergleiche aus RCT

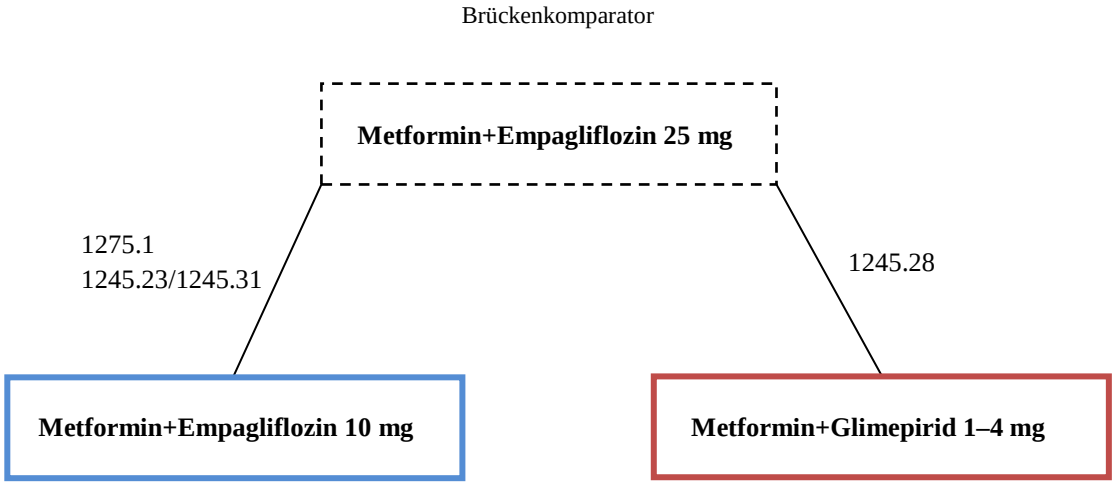
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

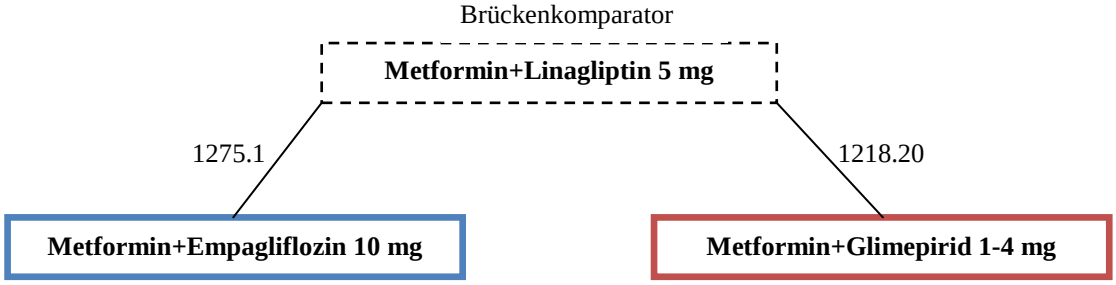
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
1245.28	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 kg/m² und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d) S. 790–1048; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 790–1048	
1275.1	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 425–551	
1245.23/ 1245.31	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 76 Wochen. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 519–645	
1218.20	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 286–346; (Boehringer Ingelheim 2015g) S. 286–346	
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; NCF: Non-Completer Considered Failure 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 52 und 104 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 104 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 52 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen

Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 76 war als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 76 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde ermittelt mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Die absolute Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 52 und 104 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und um >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 und 104 Wochen (BÄK et al. 2013). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF]-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10 % (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	107	27 (25,2)	1,50[a] [0,89; 2,53][a]	1,65[a] [0,85; 3,21][a]	8,42[a] [-2,32; 19,16][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	113	19 (16,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 427, 428					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	95	26 (27,4)	1,43[a] [0,84; 2,46][a]	1,77[a] [0,87; 3,61][a]	8,27[a] [-3,86; 20,39][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	89	17 (19,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 521, 522					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76 Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	202	53	1,47 [1,01; 2,14]	1,63 [1,01; 2,64]	8 [0; 16]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	202	36			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=0 %, p=0,90					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 2, 6, 10					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	515	116 (22,5)	9,50 [5,42; 16,63]	12,14 [6,74; 21,87]	20,15 [16,33; 23,98]
Glimepirid+Metformin	548	13 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 792, 793					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10 % (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	107	27 (25,2)	4,44 [1,79; 11,05]	5,61 [2,05; 15,34]	19,55 [10,01; 29,10]
Linagliptin 5 mg +Metformin	88	5 (5,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.427, 428					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	561	59 (10,5)	3,96 [2,28; 6,90]	4,32 [2,42; 7,71]	7,86 [5,00; 10,73]
Glimepirid+Metformin	565	15 (2,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 288, 289					

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität für das relative Risiko.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche keine relevante Heterogenität (p=0,93). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und gleichgerichtet. Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-117: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT (FAS [NCF]-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	13,96 [6,30; 30,93]	19,50 [7,14; 53,27]	28,15 [19,28; 37,02]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 9,12			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	17,59 [6,05; 51,14]	24,14 [7,58; 76,86]	27,41 [17,45; 37,38]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 8			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Gewichtsveränderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Bezüglich der absoluten Gewichtsveränderung zeigte sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 von Baseline bis Woche 52/76 kein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (MWD: 0,15 kg; 95 %-KI [-0,33; 0,63]) (Boehringer Ingelheim 2015e). In der Responder-Analyse bezüglich dem Anteil der übergewichtigen Patienten, die eine klinisch relevante Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) erreichten, zeigte sich nach 52/76 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,47; 95 %-KI [1,01; 2,14]).

In Studie 1245.28 zeigte sich jedoch, dass Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin das Gewicht von Baseline bis Woche 104 signifikant stärker senkt (adj. MWD: -4,46 kg; 95 %-KI [-4,81; -4,10]) (Boehringer Ingelheim 2014c).

Bezüglich der Responder-Analyse konnten signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine klinisch relevante Gewichtsreduktion nach 104 Wochen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin erreichen (RR: 9,50; 95 %-KI [5,42; 16,63]) (Tabelle 4-116).

Im indirekten Vergleich anhand der Studien 1245.28 und der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin von Baseline bis Woche 52/76/104 eine signifikante Gewichtsreduktion verglichen mit Glimepirid+Metformin (MWD: -4,31 kg;

95 %-KI [-4,90; -3,72]) (Boehringer Ingelheim 2015a). Gleichzeitig erreichen signifikant mehr übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin nach 52/76/104 Wochen eine klinisch relevante Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 13,96; 95 %-KI [6,30; 30,93]) (Tabelle 4-117).

Indirekter Vergleich II für Gewichtsveränderung (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Bezüglich der absoluten Gewichtsveränderung zeigte sich in Studie 1275.1 von Baseline bis Woche 52 ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: -2,67 kg; 95 %-KI [-3,55; -1,80]) (Boehringer Ingelheim 2014e). Gleichzeitig konnten übergewichtige Patienten nach 52 Wochen Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant häufiger eine Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) erreichen als mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 4,44; 95 %-KI [1,79; 11,05]) (Tabelle 4-116).

In Studie 1218.20 wurde das Gewicht bei Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin von Baseline bis Woche 52 signifikant stärker gesenkt als bei Patienten mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -2,50 kg; 95 %-KI [-2,86; -2,14]) (Boehringer Ingelheim 2015h). Die Responder-Analyse zeigte, dass übergewichtige Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin nach 52 Wochen signifikant häufiger den Zielwert bzgl. Gewichtsabnahme erreichten verglichen mit übergewichtigen Patienten mit Glimepirid+Metformin (RR: 3,96; 95 %-KI [2,28; 6,90]).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin eine signifikant stärkere absolute Gewichtsreduktion (MWD: -5,17 kg; 95 %-KI [-6,12; -4,22]) (Boehringer Ingelheim 2015b). Gleichzeitig können etwa 18-mal so viele übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine klinisch relevante Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) oder >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) erreichen wie mit Glimepirid+Metformin (RR: 17,59; 95 %-KI [6,05; 51,14]) (Tabelle 4-117).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Gewichtsveränderung

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und Gewichtsreduktion >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) aus RCT

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10 % nach 104 Wochen	9,50 [5,42; 16,63]	12,14 [6,74; 21,87]	20,15 [16,33; 23,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 792, 793			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10 % nach 52/76/104 Wochen	13,96 [6,30; 30,93]	19,50 [7,14; 53,27]	28,15 [19,28; 37,02]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 9,12			
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10 % nach 52 Wochen	17,59 [6,05; 51,14]	24,14 [7,58; 76,86]	27,41 [17,45; 37,38]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 8			
KI: Konfidenzintervall			

Beide indirekten Vergleiche zeigen konsistent, dass signifikant mehr übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion >5 % (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei Baseline) erreichen als mit Glimepirid+Metformin. Die Ergebnisse sind ebenfalls konsistent mit dem direkten Vergleich der höheren Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin nach 104 Wochen. Auch hier zeigte Empagliflozin signifikante Effekte. Alle Effektschätzer sind konsistent signifikant und weisen in dieselbe Richtung (Tabelle 4-118).

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Vermeidung einer Gewichtszunahme kommt im Behandlungsalltag von Typ-2-Diabetikern eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert und das metabolische Syndrom verstärkt (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3B). Da die Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff+Metformin mit Nachteilen wie einer Gewichtszunahme und einem gesteigerten Risiko für Hypoglykämien verbunden ist, besteht Bedarf an neuen Medikamenten, die eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle bieten und dabei weniger Nachteile als die Kombination Sulfonylharnstoff+Metformin aufweisen. Mit der Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin kann nicht nur der Nachteil einer Gewichtszunahme vermieden, sondern darüberhinaus auch eine Gewichtsabnahme in klinisch relevantem Ausmaß erreicht werden. Da die Gewichtsveränderung in diesem Modul anhand einer Responderanalyse mit den in der Nationalen VersorgungsLeitlinie vorgegebenen Zielwerten dargestellt wurde (BÄK et al. 2013), sind die Ergebnisse direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.3 Blutdruckänderung – indirekte Vergleiche aus RCT

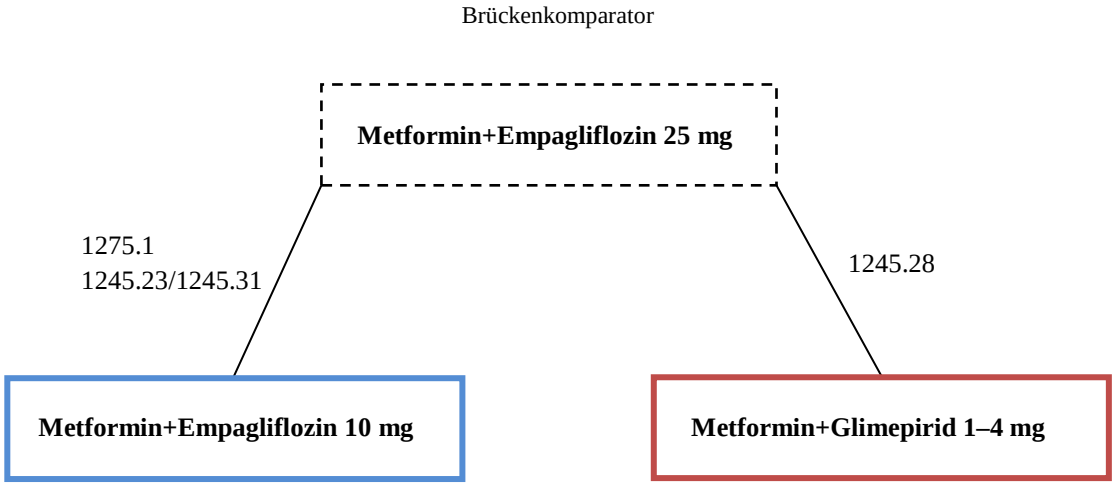
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

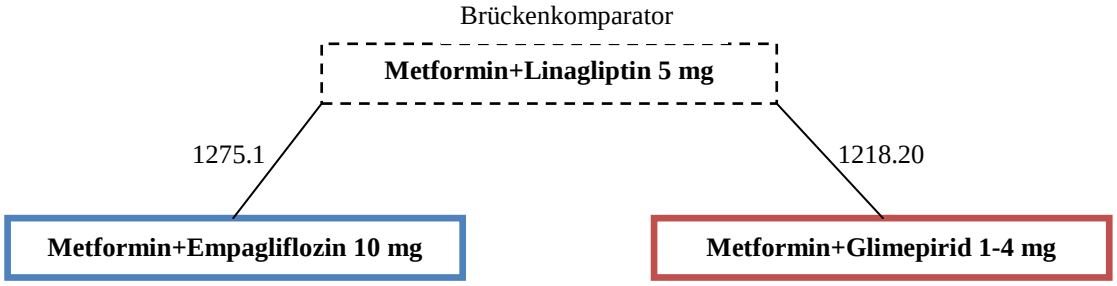
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von Blutdruckänderung

Studie	Operationalisierung
1245.28	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 und 104 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d) S. 1315–1580; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1315–1580	
1275.1	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 677–801	
1245.23/ 1245.31	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 76 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 780–890	
1218.20	Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 und 104 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 411–474; (Boehringer Ingelheim 2015g) S. 411–474	
DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; H: Antihypertensive Therapie; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck; TS: Treated Set 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 104 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 und 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 52 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen

werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 52 und 76 im SBP sowie im DBP war als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß der ESH/ESC-Leitlinie (Mancia et al. 2013) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg nach 52 bzw. 76 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. Der SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und die Werte in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung dieses Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Die Blutdruckänderung von Baseline bis Woche 52 und 104 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die Responder-Analyse war gemäß der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 bzw. Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (FAS [NCF-H]-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	0,85[a] [0,64; 1,14][a]	0,71[a] [0,40; 1,27][a]	-7,81[a] [-21,95; 6,34][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	92	49 (53,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 679, 680					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	75	29 (38,7)	1,53[a] [0,94; 2,47][a]	1,86[a] [0,93; 3,75][a]	13,33[a] [-1,44; 28,11][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	75	19 (25,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 782, 783					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	174	74	1,10 [0,62; 1,96]	1,14 [0,46; 2,84]	3 [-18; 23]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	167	68			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=76 %, p=0,04					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 2, 6, 10					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	521	210 (40,3)	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	15,59 [10,02; 21,16]
Glimepirid+Metformin	538	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317, 1318					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	1,03 [0,74; 1,43]	1,03 [0,57; 1,89]	1,30 [-13,51; 16,10]
Linagliptin 5 mg +Metformin	77	34 (44,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 679, 680					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	615	233 (37,9)	0,88 [0,77; 1,01]	0,81 [0,64; 1,02]	-5,11 [-10,61; 0,38]
Glimepirid+Metformin	607	261 (43,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h)S. 413, 414					
Indirekter Vergleich III					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	0,85[a] [0,64; 1,14][a]	0,71[a] [0,40; 1,27][a]	-7,81[a] [-21,95; 6,34][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	92	49 (53,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 679, 680					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	521	210 (40,3)	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	15,59 [10,02; 21,16]
Glimepirid+Metformin	538	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317, 1318					
Indirekter Vergleich IV					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	75	29 (38,7)	1,53[a] [0,94; 2,47][a]	1,86[a] [0,93; 3,75][a]	13,33[a] [-1,44; 28,11][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	75	19 (25,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 782, 783					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	521	210 (40,3)	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	15,59 [10,02; 21,16]
Glimepirid+Metformin	538	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317, 1318					

DBP: Diastolischer Blutdruck; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure; SBP: Systolischer Blutdruck

1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) von Baseline bis zur jeweiligen Woche eine relevante Heterogenität an (p=0,04). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Der Indirekte Vergleich I auf Basis der kombinierten Analyse wird trotz dieses Befunds dargestellt und interpretiert. Zusätzlich werden die indirekten Vergleiche der beiden Einzelstudien (Indirekter Vergleich III und Indirekter Vergleich IV) dargestellt und interpretiert.

Tabelle 4-123: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT (FAS [NCF-H]-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,79 [0,90; 3,59]	2,34 [0,69; 7,93]	18,59 [-2,66; 39,83]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 17			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,91 [0,63; 1,30]	0,85 [0,45; 1,62]	-3,81 [-19,60; 11,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 15			
Indirekter Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,39 [0,99; 1,96]	1,50 [0,80; 2,82]	7,78 [-7,43; 22,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 16			
Indirekter Vergleich IV (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	2,49 [1,49; 4,16]	3,82 [1,81; 8,05]	28,92 [13,13; 44,71]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 15			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte sich von Baseline bis Woche 52/76 kein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten Reduktion des SBP und DBP (adj. MWD: SBP: 0,29 mmHg; 95 %-KI [-1,44; 2,02]; DBP: 0,12 mmHg; 95 %-KI [-0,98; 1,22]) (Boehringer Ingelheim 2015e). Bezüglich dem Anteil der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Studie 1245.23/1245.31) bzw. <140/<90 mmHg (Studie 1275.1) bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 52/76 Wochen ebenfalls kein Unterschied (RR: 1,10; 95 %-KI [0,62; 1,96]).

Der direkte Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SBP und DBP zugunsten von Empagliflozin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95 %-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95 %-KI [-3,4; -1,9]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Bezüglich der

Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 104 Wochen ebenfalls ein signifikanter Unterschied (RR: 1,63; 95 %-KI [1,36; 1,95]) (Tabelle 4-122).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin kann für Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich der absoluten Veränderung im SBP und DBP ein signifikanter Unterschied gegenüber Glimepirid+Metformin gezeigt werden (MWD: SBP: -5,31 mmHg; 95 %-KI [-7,40; -3,22]; DBP: -2,58 mmHg; 95 %-KI [-3,91; -1,23]) (Boehringer Ingelheim 2015a). Dieser Unterschied ist in der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<85 mmHg (Studie 1245.23/1245.31) bzw. <140/<90 mmHg (Studie 1275.1, Studie 1245.28) bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline nicht signifikant (RR: 1,79; 95 %-KI [0,90; 3,59]) (Tabelle 4-123).

Indirekter Vergleich II für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Beim Vergleich der Kombinationen der absoluten Blutdruckänderung des SBP und DBP in der Studie 1275.1 zeigte Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen Unterschied gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: SBP: -2,1 mmHg; 95 %-KI [-4,9; 0,7]; DBP: -0,5 mmHg; 95 %-KI [-2,2; 1,2]) (Boehringer Ingelheim 2014e). Bei der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline war der Vergleich ebenfalls nicht signifikant (RR: 1,03; 95 %-KI [0,74; 1,43]).

Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der absoluten Blutdruckänderung im SBP und DBP verzeichnet (adj. MWD: SBP: 0,47 mmHg; 95 %-KI [-0,86; 1,79]; DBP: -0,49 mmHg; 95 %-KI [-1,27; 0,30]) (Boehringer Ingelheim 2015h). Bei der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline war der Vergleich ebenfalls nicht signifikant (RR: 0,88; 95 %-KI [0,77; 1,01]) (Tabelle 4-122).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergibt entsprechend keinen signifikanten Unterschied, weder in der absoluten Blutdruckänderung des SBP und DBP (MWD: SBP: -1,63 mmHg; 95 %-KI [-4,68; 1,42]; DBP: -0,99 mmHg; 95 %-KI [-2,92; 0,94]) (Boehringer Ingelheim 2015b), noch in der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline (RR: 0,91; 95 %-KI [0,63; 1,30]) (Tabelle 4-123).

Indirekter Vergleich III für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1275.1 zeigte sich von Baseline bis Woche 52 kein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten Reduktion des SBP und DBP (adj. MWD: SBP: -1,0 mmHg; 95 %-KI [-3,74; 1,7]; DBP: -0,6 mmHg; 95 %-KI [-2,3; 1,1]) (Boehringer Ingelheim 2014e). Bezüglich

dem Anteil der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich für den Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin zwischen den beiden Gruppen nach 52 Wochen ebenfalls kein Unterschied (RR: 0,85; 95 %-KI [0,64; 1,14]).

Der direkte Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SBP und DBP zugunsten von Empagliflozin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95 %-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95 %-KI [-3,4; -1,9]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 104 Wochen ebenfalls ein signifikanter Unterschied (RR: 1,63; 95 %-KI [1,36; 1,95]) (Tabelle 4-122).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin kann für Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich der absoluten Veränderung im SBP und DBP ein signifikanter Unterschied gegenüber Glimepirid+Metformin gezeigt werden (MWD: SBP: -4,60 mmHg; 95 %-KI [-7,59; -1,61]; DBP: -2,10 mmHg; 95 %-KI [-4,03; -0,17]) (Boehringer Ingelheim 2015c). Der Unterschied ist in der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline nicht signifikant (RR: 1,39; 95 %-KI [0,99; 1,96]) (Tabelle 4-123).

Indirekter Vergleich IV für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1245.23/1245.31 zeigte sich von Baseline bis Woche 76 kein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten Reduktion des SBP und DBP (adj. MWD: SBP: 0,17 mmHg; 95 %-KI[-2,06; 2,39]; DBP: 0,33 mmHg; 95 %-KI [-1,14; 1,79]) (Boehringer Ingelheim 2015j). Bezüglich des Anteils der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich nach 76 Wochen kein Unterschied für den Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin ((RR: 1,53; 95 %-KI [0,94; 2,47]).

Der direkte Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SBP und DBP zugunsten von Empagliflozin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95 %-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95 %-KI [-3,4; -1,9]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 104 Wochen ebenfalls ein signifikanter Unterschied (RR: 1,63; 95 %-KI [1,36; 1,95]) (Tabelle 4-122).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin kann für Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich der absoluten Veränderung im SBP und DBP ein signifikanter Unterschied gegenüber Glimepirid+Metformin gezeigt werden (MWD: SBP: -5,77 mmHg; 95 %-KI [-8,28; -3,26]; DBP: -3,03 mmHg; 95 %-KI [-4,70; -1,36]). Der Unterschied ist in der Responder-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP

<140/<85 mmHg (Studie 1245.23/1245.31) bzw. <140/<90 mmHg (Studie 1245.28) bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline ebenfalls signifikant (RR: 2,49; 95 %-KI [1,49; 4,16]) (Tabelle 4-123).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderung

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderungen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Responder-Analyse Blutdruck-reduktion SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 104 Wochen	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	15,59 [10,02; 21,16]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1317, 1318			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruck-reduktion SBP/DBP <140/<85 bzw. <140/<90 mmHg nach 52/76/104 Wochen	1,79 [0,90; 3,59]	2,34 [0,69; 7,93]	18,59 [-2,66; 39,83]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 17			

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruck-reduktion SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52 Wochen	0,91 [0,63; 1,30]	0,85 [0,45; 1,62]	-3,81 [-19,60; 11,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 15			
Indirekter Vergleich III Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruck-reduktion SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 52/104 Wochen	1,39 [0,99; 1,96]	1,50 [0,80; 2,82]	7,78 [-7,43; 22,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 16			
Indirekter Vergleich IV Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruck-reduktion SBP/DBP <140/<85 bzw. <140/<90 mmHg nach 76/104 Wochen	2,49 [1,49; 4,16]	3,82 [1,81; 8,05]	28,92 [13,13; 44,71]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 15			
DBP: Diastolischer Blutdruck; KI: Konfidenzintervall; SBP: Systolischer Blutdruck			

Die indirekten Vergleiche zeigen, dass bei Empagliflozin 10 mg+Metformin die Responder-Rate bzgl. Blutdrucksenkung (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) überwiegend nicht statistisch signifikant unterschiedlich war im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. Die Effektschätzer waren überwiegend gleichgerichtet. Dabei waren die Effektschätzer im Indirekten Vergleich I, III und IV zugunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin, während sie im Indirekten Vergleich II neutral waren. Im Indirekten Vergleich IV war der Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin statistisch signifikant. Im direkten Vergleich erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <140/<90 mmHg nach 104 Wochen (Tabelle 4-124).

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009a) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebro-

vaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert werden können (IQWiG 2011). Die Zweifachtherapie Empagliflozin 25 mg+Metformin führte gegenüber Glimepirid+Metformin zu einer höheren Rate von Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, die einen SBP/DBP <140/<90 mmHg erreichten. Die indirekten Vergleiche zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin hinsichtlich der Patientenzahl mit einem SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg am Studienende. Diese Zielwerte werden in der gemeinsamen Leitlinie der europäischen Vereinigungen für Bluthochdruck und Kardiologie (ESH und ESC) für Diabetiker (Mancia et al. 2013) bzw. der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011) empfohlen, wodurch davon auszugehen ist, dass diese auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

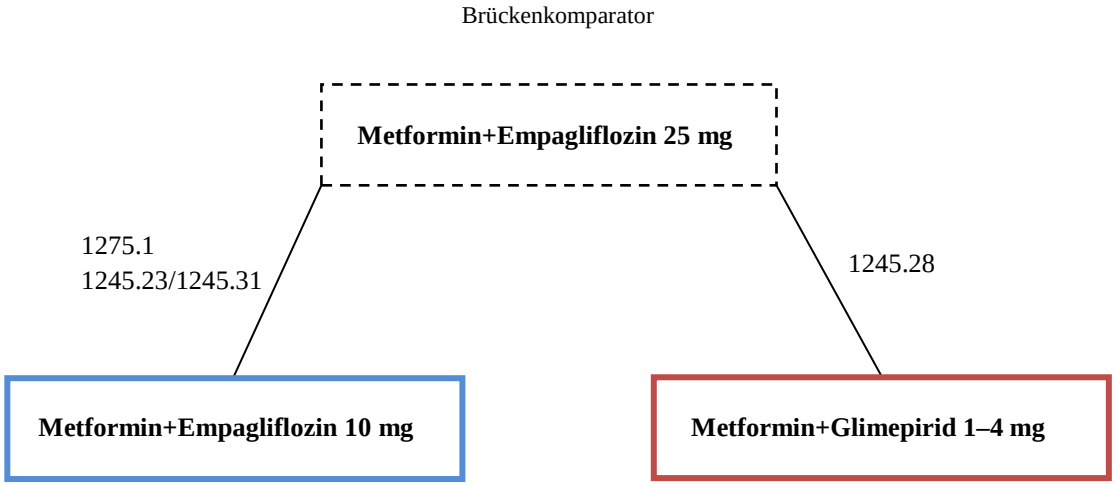
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

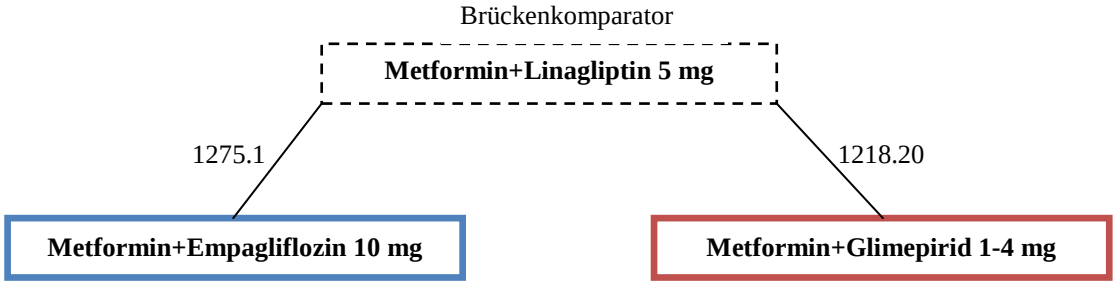
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	**1245.28**		●	●	
1	**1275.1**	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	**1218.20**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 und 104 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74, 75, 98	
1275.1	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 87, 88, 89, 90, 284	
1245.23/ 1245.31	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 und 76 Wochen. TS-Population[1]. UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 und 76 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 90, 93, 106	
1218.20	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderem Interesse. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 und 104 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 44, 55, 79	
MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z. B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1245.28 war aufgrund der Dauer von 104 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z. B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1275.1 war aufgrund der Dauer von 52 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Linagliptin in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hatte, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), Elektrokardiogramm (EKG), körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z.B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegs- und Genitalinfektionen, haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der

kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1245.23/1245.31 war aufgrund der Dauer von bis zu 76 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Die Gesamtrate UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten. Veränderungen der Vitalparameter (Blutdruck und Puls), EKG, körperliche Untersuchung und Labortests wurden nur dann als UE erfasst, wenn sie nicht mit bereits gemeldeten UE, Symptomen oder Diagnosen in Zusammenhang standen und die Einnahme des Prüfpräparats unterbrochen wurde, die Dosis erhöht oder reduziert wurde oder eine zusätzliche Behandlung (z. B. Änderung der Begleitmedikation) erfolgen musste.

Als UE von besonderem Interesse werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppenspezifischem oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderem Interesse werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-3-Ereignisses betrachtet.

Harnwegs- und Genitalinfektionen wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst.

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall.

Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1218.20 war aufgrund der Dauer von 104 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Gesamtrate UE

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesamtrate UE während bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	96 (68,6)	0,94[a] [0,81; 1,09][a]	0,80[a] [0,48; 1,34]a	-4,48[a] [-15,10; 6,14][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	103 (73,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1113, 1114					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	172 (79,3)	1,15[a] [1,02; 1,28][a]	1,69[a] [1,09; 2,62][a]	10,10[a] [1,89; 18,31][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	148 (69,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1220, 1221					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	268	1,04 [0,86; 1,27]	1,19 [0,57; 2,47]	0,03 [-0,11; 0,17]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	251			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=77 %, p=0,04					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 2, 7, 11					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	661 (86,4)	1,00 [0,96; 1,04]	1,01 [0,76; 1,35]	0,12 [-3,30; 3,55]
Glimepirid+Metformin	780	673 (86,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2204, 2205					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	96 (68,6)	1,00 [0,85; 1,17]	0,98 [0,59; 1,64]	-0,37 [-11,39; 10,65]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	91 (68,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1113, 1114					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg+Met-formin	776	611 (78,7)	0,92 [0,88; 0,97]	0,63 [0,49; 0,82]	-6,68 [-10,49; -2,88]
Glimepirid+Metformin	775	662 (85,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 633, 634					
Indirekter Vergleich III					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	96 (68,6)	0,94[a] [0,81; 1,09][a]	0,80[a] [0,48; 1,34][a]	-4,48[a] [-15,10; 6,14][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	103 (73,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)S. 1113, 1114					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	661 (86,4)	1,00 [0,96; 1,04]	1,01 [0,76; 1,35]	0,12 [-3,30; 3,55]
Glimepirid+Metformin	780	673 (86,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2204, 2205					
Indirekter Vergleich IV					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	172 (79,3)	1,15[a] [1,02; 1,28][a]	1,69[a] [1,09; 2,62][a]	10,10[a] [1,89; 18,31][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	148 (69,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1220, 1221					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	661 (86,4)	1,00 [0,96; 1,04]	1,01 [0,76; 1,35]	0,12 [-3,30; 3,55]
Glimepirid+Metformin	780	673 (86,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2204, 2205					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt UE während 52/76 Wochen eine relevante Heterogenität an (p=0,04). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien nicht gleichgerichtet. Der Indirekte Vergleich I auf Basis der kombinierten Analyse wird trotz dieses Befunds dargestellt und interpretiert. Zusätzlich werden die indirekten Vergleiche der beiden Einzelstudien (Indirekter Vergleich III und Indirekter Vergleich IV) dargestellt und interpretiert.

Tabelle 4-129: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,04 [0,85; 1,28]	1,20 [0,45; 3,25]	3,12 [-11,30; 17,54]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 20			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,92 [0,78; 1,08]	0,62 [0,35; 1,11]	-7,05 [-18,70; 4,61]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 18			

Indirekter Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,94 [0,69; 1,10]	0,81 [0,45; 1,47]	-4,36 [-15,50; 6,80]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 19			
Indirekter Vergleich IV (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,15 [1,02; 1,29]	1,72 [1,02; 2,91]	10,23 [1,33; 19,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 18			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte Empagliflozin 10 mg+Metformin während 52/76 Wochen keinen Unterschied zu Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich der Gesamtrate UE (RR: 1,04; 95 %-KI [0,86; 1,27]). Der Unterschied von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 104 Wochen war ebenfalls nicht signifikant (RR: 1,00; 95 %-KI [0,96; 1,04]) (Tabelle 4-128). Dementsprechend zeigt auch der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen Unterschied in der Gesamtrate UE (RR: 1,04; 95 %-KI [0,85; 1,28]) (Tabelle 4-129).

Indirekter Vergleich II für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Es konnte während 52 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptlin 5 mg+Metformin (RR: 1,00; 95 %-KI [0,85; 1,17]) in Studie 1275.1 kein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate UE festgestellt werden. In Studie 1218.20 zeigte Linagliptlin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 52 Wochen (RR: 0,92; 95 %-KI [0,88; 0,97]) einen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtrate UE (Tabelle 4-128). Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ist die Gesamtrate UE vergleichbar (RR: 0,92; 95 %-KI [0,78; 1,08]) (Tabelle 4-129).

Indirekter Vergleich III für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Es konnte während 52 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 0,94; 95 %-KI [0,81; 1,09]) in Studie 1275.1 kein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate UE festgestellt werden. Der Unterschied von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 104 Wochen war ebenfalls

nicht signifikant (RR: 1,00; 95 %-KI [0,96; 1,04]) (Tabelle 4-128). Dementsprechend zeigt auch der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen Unterschied in der Gesamtrate UE (RR: 0,94; 95 %-KI [0,69; 1,11]) (Tabelle 4-129).

Indirekter Vergleich IV für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Es konnte während 76 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,15; 95 %-KI [1,02; 1,28]) in Studie 1245.23/1245.3.1 ein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate UE festgestellt werden. Der Unterschied von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 104 Wochen war nicht signifikant (RR: 1,00; 95 %-KI [0,96; 1,04]) (Tabelle 4-128). Der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ergibt einen signifikanten Unterschied in der Gesamtrate UE (RR: 1,15; 95 %-KI [1,02; 1,29]) (Tabelle 4-129).

Insgesamt sind die Ergebnisse für den Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich der Gesamtrate UE nicht gleichgerichtet. So ergibt sich für die indirekten Vergleiche, in denen die Studie 1245.23/1245.31 beteiligt ist, eher ein Nachteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin, der im Indirekten Vergleich IV auch signifikant ist. In den indirekten Vergleichen ohne Beteiligung der Studie 1245.23/1245.31 ergibt sich tendenziell ein Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin, der statistisch nicht signifikant ist.

UE von besonderem Interesse – Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	16 (11,4)	0,85[a] [0,46; 1,58][a]	0,83[a] [0,41; 1,68][a]	-2,05[a] [-9,76; 5,67][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	19 (13,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2760, 2761					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	27 (12,4)	1,33[a] [0,77; 2,30][a]	1,45[a] [0,78; 2,68][a]	3,10[a] [-2,78; 8,97][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	20 (9,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3120; 3121					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	43	1,09 [0,70; 1,69]	1,10 [0,67; 1,81]	1 [-4; 6]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	39			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=12 %, p=0,29					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 3, 7, 11					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	105 (13,7)	1,05 [0,82; 1,35]	1,06 [0,79; 1,42]	0,65 [-2,75; 4,05]
Glimepirid+Metformin	780	102 (13,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5919, 5920					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	16 (11,4)	0,75 [0,41; 1,39]	0,72 [0,36; 1,46]	-3,72 [-11,80; 4,35]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	20 (15,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2760, 2761					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	48 (6,2)	1,26 [0,83; 1,91]	1,28 [0,83; 1,99]	1,28 [-0,99; 3,56]
Glimepirid+Metformin	775	38 (4,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1392, 1393					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set					
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c					
3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.					
a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.					

Die Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin sind in den beiden Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Harnwegsinfektionen während 52/76 Wochen keine relevante Heterogenität (p=0,29). Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-131: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,14 [0,66; 2,00]	1,16 [0,61; 2,21]	1,65 [-4,40; 7,69]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 23			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,95 [0,45; 1,99]	0,92 [0,40; 2,12]	-2,44 [-10,80; 5,95]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 20			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Harnwegsinfektionen (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte Empagliflozin 10 mg+Metformin während 52/76 Wochen keinen Unterschied zu Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich Harnwegsinfektionen (RR: 1,09; 95 %-KI [0,70; 1,69]). Auch im Vergleich

zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 wurde kein Unterschied nachgewiesen (RR: 1,05; 95 %-KI [0,82; 1,35]) (Tabelle 4-130). Der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zeigt keinen Unterschied in der Rate der Harnwegsinfektionen (RR: 1,14; 95 %-KI [0,66; 2,00]) (Tabelle 4-131).

Indirekter Vergleich II für Harnwegsinfektionen (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin erlitten während 52 Wochen etwa gleich häufig Harnwegsinfektionen wie Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,75; 95 %-KI [0,41; 1,39]). Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin unterschieden sich auch nicht von denen mit Glimepirid+Metformin bezüglich der Rate an Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (RR: 1,26; 95 %-KI [0,83; 1,91]) (Tabelle 4-130). Der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ergibt dementsprechend keinen Unterschied bezüglich der Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (RR: 0,95; 95 %-KI [0,45; 1,99]) (Tabelle 4-131).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

UE von besonderem Interesse – Genitalinfektionen

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genitalinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	0,92[a] [0,42; 2,02][a]	0,89[a] [0,38; 2,10][a]	-0,65[a] [-7,06; 5,76][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	12 (8,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2762, 2763					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	15 (6,9)	0,87[a] [0,45; 1,70][a]	0,86[a] [0,42; 1,77][a]	-1,03[a] [-5,98; 3,92][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	17 (7,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3122, 3123					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	26	0,89 [0,54; 1,48]	0,88 [0,51; 1,53]	-1 [-5; 3]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	29			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=0 %, p=0,91					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 3, 7, 11					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	90 (11,8)	5,40 [3,25; 8,98]	6,01 [3,54; 10,19]	9,59 [7,08; 12,09]
Glimepirid+Metformin	780	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5921, 5922					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genitalinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	3,46 [0,99; 12,12]	3,68 [1,00; 13,57]	5,58 [0,45; 10,72]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2762, 2763					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	7 (0,9)	0,70 [0,27; 1,83]	0,70 [0,26; 1,84]	-0,39 [-1,42; 0,65]
Glimepirid+Metformin	775	10 (1,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1461, 1462					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Genitalinfektionen während 52/76 Wochen keine relevante Heterogenität (p=0,91). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und gleichgerichtet. Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-133: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	4,80 [2,40; 9,60]	5,27 [2,53; 10,98]	8,59 [3,87; 13,30]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 26			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	2,42 [0,50; 11,73]	2,55 [0,50; 12,93]	5,20 [-0,04; 10,43]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 23			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte sich nach 52/76 Wochen kein Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich des Anteils der Patienten mit Genitalinfektionen (RR: 0,89; 95 %-KI [0,54; 1,48]). Empagliflozin 25 mg+Metformin wiederum löste in Studie 1245.28 während 104 Wochen häufiger Genitalinfektionen aus als Glimepirid+Metformin (RR: 5,40; 95 %-KI [3,25; 8,98]) (Tabelle 4-132). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin ebenfalls eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen während 52/76/104 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 4,80; 95 %-KI [2,40; 9,60]) (Tabelle 4-133).

Indirekter Vergleich II für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin, die nicht statistisch signifikant war (RR: 3,46; 95 %-KI [0,99; 12,12]). Linagliptin 5 mg+Metformin wiederum zeigte tendenziell eher eine niedrigere Genitalinfektionsrate während 52 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin, die nicht statistisch signifikant war (RR: 0,70; 95 %-KI [0,27; 1,83]) (Tabelle 4-132). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Rate an Genitalinfektionen während 52 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 2,42; 95 %-KI [0,50; 11,73]) (Tabelle 4-133).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

UE von besonderem Interesse – MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-134: Ergebnisse für MACE-3 bis zur jeweilgen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	1 (0,7)	3,02[a] [0,12; 71,43][a]	n. k.	0,71[a] [-1,24; 2,67][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3207, 3208					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	0 (0,0)	0,33[a] [0,01; 8,00][a]	n. k.	-0,47[a] [-1,38; 0,45][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 3636, 3637					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	357	1	1,00 [0,10; 9,54]	1,00 [0,10; 9,63]	-0 [-1; 1]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	355	1			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=0 %, p=0,34					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 3, 7, 11					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	11 (1,4)	0,75 [0,35; 1,62]	0,74 [0,34; 1,63]	-0,49 [-1,77; 0,80]
Glimepirid+Metformin	780	15 (1,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 6930, 6931					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	1 (0,7)	0,94 [0,06; 14,92]	0,93 [0,06; 15,10]	-0,04 [-2,08; 1,99]
Linagliptin 5 mg+Metformin	132	1 (0,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3207, 3208					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776	3 (0,4)	0,18 [0,05; 0,60]	0,17 [0,05; 0,59]	-1,81 [-2,93; -0,69]
Glimepirid+Metformin	775	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1599, 1600					

KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin sind in den beiden Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt MACE-3-Ereignisse während 52/76 Wochen keine relevante Heterogenität (p=0,34). Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-135: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für MACE-3-Ereignisse bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,75 [0,01; 89,29]	0,74 [0,01; 93,08]	-0,49 [-2,11; 1,14]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 29			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,17 [0,01; 3,41]	0,16 [0,01; 3,42]	-1,85 [-4,17; 0,47]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 26			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für MACE-3-Ereignisse (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Es wurde weder in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,00; 95 %-KI [0,10; 9,54]) noch zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 ein Unterschied im Auftreten von MACE-3-Ereignissen festgestellt (RR: 0,75; 95 %-KI [0,35; 1,62]) (Tabelle 4-134). Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin gibt es ebenfalls keinen Unterschied bezüglich MACE-3-Ereignissen während 52/76/104 Wochen (RR: 0,75; 95 %-KI [0,01; 89,29]) (Tabelle 4-135).

Indirekter Vergleich II für MACE-3-Ereignisse (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Rate an MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen war bei Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin vergleichbar (RR: 0,94; 95 %-KI [0,06; 14,92]). Linagliptin 5 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen deutlich reduzierte Raten an MACE-3-Ereignissen gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 0,18; 95 %-KI [0,05; 0,60]) (Tabelle 4-134). Der indirekte Vergleich ergibt entsprechend für Empagliflozin 10 mg+Metformin ein geringeres RR für MACE-3-Ereignisse verglichen mit Glimepirid+Metformin, das aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen nicht statistisch signifikant ist (RR: 0,17; 95 %-KI [0,01; 3,41]) (Tabelle 4-135).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Gesamtrate UE während 104 Wochen	1,00 [0,96; 1,04]	1,01 [0,76; 1,35]	0,12 [-3,30; 3,55]
Harnwegsinfektionen während 104 Wochen	1,05 [0,82; 1,35]	1,06 [0,79; 1,42]	0,65 [-2,75; 4,05]
Genitalinfektionen während 104 Wochen	5,40 [3,25; 8,98]	6,01 [3,54; 10,19]	9,59 [7,08; 12,09]
MACE-3-Ereignisse während 104 Wochen	0,75 [0,35; 1,62]	0,74 [0,34; 1,63]	-0,49 [-1,77; 0,80]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2204–2205, 5919–5920, 5921–5922, 6930–6931			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 52/76/104 Wochen	1,04 [0,85; 1,28]	1,20 [0,45; 3,25]	3,12 [-11,30; 17,54]
Harnwegsinfektionen während 52/76/104 Wochen	1,14 [0,66; 2,00]	1,16 [0,61; 2,21]	1,65 [-4,40; 7,69]
Genitalinfektionen während 52/76/104 Wochen	4,80 [2,40; 9,60]	5,27 [2,53; 10,98]	8,59 [3,87; 13,30]
MACE-3-Ereignisse während 52/76/104 Wochen	0,75 [0,01; 89,29]	0,74 [0,01; 93,08]	-0,49 [-2,11; 1,14]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 20, 23, 26, 29			

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 52 Wochen	0,92 [0,78; 1,08]	0,62 [0,35; 1,11]	-7,05 [-18,70; 4.61]
Harnwegsinfektionen während 52 Wochen	0,95 [0,45; 1,99]	0,92 [0,40; 2,12]	-2,44 [-10,80; 5,95]
Genitalinfektionen während 52 Wochen	2,42 [0,50; 11,73]	2,55 [0,50; 12,93]	5,20 [-0,04; 10,43]
MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen	0,17 [0,01; 3,41]	0,16 [0,01; 3,42]	-1,85 [-4,17; 0,47]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 18, 20, 23, 26			
Indirekter Vergleich III Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 52/104 Wochen	0,94 [0,69; 1,10]	0,81 [0,45; 1,47]	-4,36 [-15,50; 6,80]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 19			
Indirekter Vergleich IV Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 76/104 Wochen	1,15 [1,02; 1,29]	1,72 [1,02; 2,91]	10,23 [1,33; 19,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 18			
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events			

Im direkten Vergleich von Empaglilfozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin zeigten sich während 104 Wochen keine Unterschiede bezüglich Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignissen. Im indirekten Vergleich der geringeren Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigt sich konsistent in beiden indirekten Vergleichen kein Unterschied zu Glimepirid+Metformin bezüglich Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignissen während 52/76/104 Wochen.

Für die Gesamtrate UE sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche nicht konsistent. Im Indirekten Vergleich IV ergibt sich ein signifikanter Nachteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin. Dieser Effekt bestätigt sich in den anderen indirekten Vergleichen nicht.

Im Indirekten Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Vergleich der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 mit Studie 1245.28 sowie im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin werden bei Patienten mit Empagliflozin während 52/76/104 und 104 Wochen signifikant häufiger Genitalinfektionen festgestellt. Im Indirekten Vergleich II zeigt

Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen signifikanten Unterschied zu Glimepirid+Metformin in den Genitalinfektionen während 52 Wochen.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche Abschnitt 3.2.2 therapeutischer Bedarf in Modul 3B). Die Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin zeigte gegenüber Glimepirid+Metformin ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil bzgl. der Endpunkte Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignissen. Empagliflozin+Metformin zeigte einen Effekt bezüglich Häufigkeit der Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (EMA 2015). Die Genitalinfektionen sind in den meisten Fällen mild und singuläre Ereignisse und lassen sich mit Standardtherapien behandeln. Damit fügt sich Empagliflozin aus Sicht der Verträglichkeit gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

4.3.2.1.3.1.5 Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE – indirekte Vergleiche aus RCT

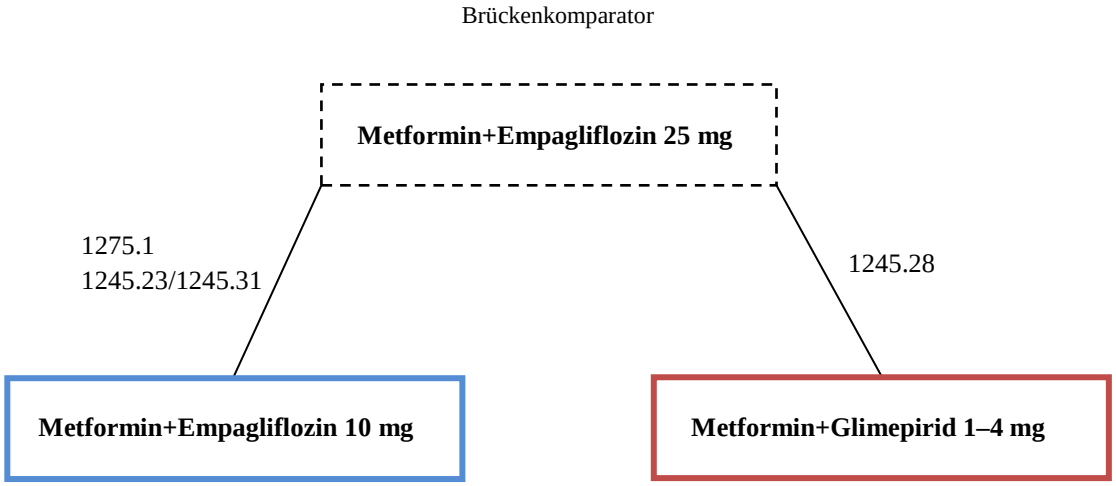
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

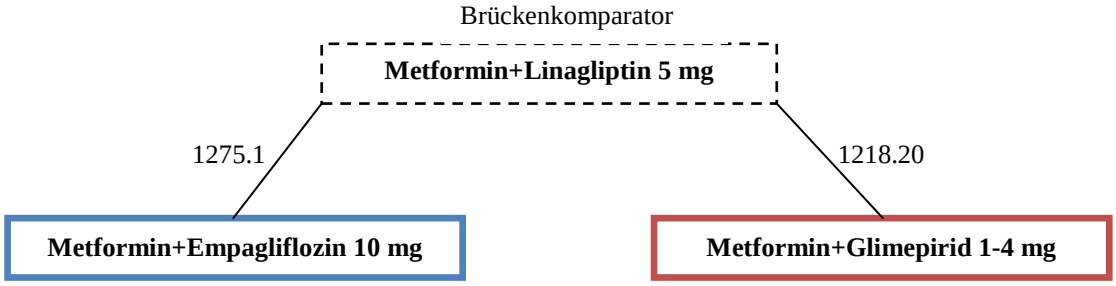
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74, 94	
1275.1	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 87, 88, 111	

Studie	Operationalisierung
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 und 76 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 79, 111	
1218.20	Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 55, 79	
TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population*:* Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von

Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen. Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten

(Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zum Absetzen der Studienmedikation führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-Population). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	9 (6,4)	2,27[a] [0,71; 7,19][a]	2,32[a] [0,70; 7,75][a]	3,59[a] [-1,31; 8,49][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	141	4 (2,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1117, 1118					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	6 (2,8)	0,59[a] [0,22; 1,60][a]	0,58[a] [0,21; 1,64][a]	-1,91[a] [-5,48; 1,66][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	10 (4,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1224, 1225					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	357	15	1,12 [0,30; 4,17][a]	1,13 [0,29; 4,44]	1 [-5; 6]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	355	14			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=67 %, p=0,08					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 3, 8, 12					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	39 (5,1)	1,17 [0,75; 1,83]	1,18 [0,74; 1,89]	0,74 [-1,38; 2,86]
Glimepirid +Metformin	780	34 (4,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2208, 2209					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	9 (6,4)	2,12 [0,67; 6,72]	2,20 [0,66; 7,33]	3,40 [-1,61; 8,40]
Linagliptin 5 mg+Met-formin	132	4 (3,0)			
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1117, 1118					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg+Met-formin	776	42 (5,4)	0,58 [0,40; 0,83]	0,55 [0,37; 0,82]	-4,01 [-6,61; -1,41]
Glimepirid+Metformin	775	73 (9,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 771, 772					
Indirekter Vergleich III					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	9 (6,4)	2,27[a] [0,71; 7,19][a]	2,32[a] [0,70; 7,75][a]	3,59[a] [-1,31; 8,49][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	141	4 (2,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1117, 1118					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	39 (5,1)	1,17 [0,75; 1,83]	1,18 [0,74; 1,89]	0,74 [-1,38; 2,86]
Glimepirid+Metformin	780	34 (4,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2208, 2209					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich IV					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	6 (2,8)	0,59[a] [0,22; 1,60][a]	0,58[a] [0,21; 1,64][a]	-1,91[a] [-5,48; 1,66][a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	10 (4,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1224, 1225					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	39 (5,1)	1,17 [0,75; 1,83]	1,18 [0,74; 1,89]	0,74 [-1,38; 2,86]
Glimepirid+Metformin	780	34 (4,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2208, 2209					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76 Wochen eine relevante Heterogenität an (p=0,08). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Der Indirekte Vergleich I auf Basis der kombinierten Analyse wird trotz dieses Befunds dargestellt und interpretiert. Zusätzlich werden die indirekten Vergleiche der beiden Einzelstudien (Indirekter Vergleich III und Indirekter Vergleich IV) dargestellt und interpretiert.

Tabelle 4-141: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76/104 Wochen aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,31 [0,18; 9,55]	1,33 [0,16; 11,18]	1,74 [-4,15; 7,63]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 32			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,22 [0,36; 4,09]	1,21 [0,34; 4,29]	-0,61 [-6,25; 5,03]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 28			
Indirekter Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	2,65 [0,77; 9,15]	2,77 [0,76; 10,88]	4,33 [-1,01; 9,67]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 29			
Indirekter Vergleich IV (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,69 [0,23; 2,06]	0,68 [0,22; 2,12]	-1,17 [-5,32; 2,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 28			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,12; 95 %-KI [0,30; 4,17]). Auch in der Studie 1245.28 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,17; 95 %-KI [0,75; 1,83]) (Tabelle 4-140). Im indirekten Vergleich brechen nicht signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin die Studie aufgrund von UE ab (RR: 1,31; 95 %-KI [0,18; 9,55])(Tabelle 4-141).

Indirekter Vergleich II für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Im Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin brachen nicht signifikant mehr Patienten während 52 Wochen die Studie aufgrund von UE ab (RR:

2,12; 95 %-KI [0,67; 6,72]). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin brachen signifikant weniger Patienten der Linagliptin-Gruppe die Studie aufgrund von UE ab (RR: 0,58; 95 %-KI [0,40; 0,83]) (Tabelle 4-140). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin kommt es etwa gleich häufig zu Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE (RR: 1,22 [0,36; 4,09]) (Tabelle 4-141).

Indirekter Vergleich III für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In Studie 1275.1 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 2,27; 95 %-KI [0,71; 7,19]). Auch in der Studie 1245.28 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,17; 95 %-KI [0,75; 1,83]) (Tabelle 4-140)). Im indirekten Vergleich brechen nicht signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+ Metformin die Studie aufgrund von UE ab (RR: 2,65; 95 %-KI [0,77; 9,15]) (Tabelle 4-141).

Indirekter Vergleich IV für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In Studie 1245.23/1245.31 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 0,59; 95 %-KI [0,22; 1,60]). Auch in der Studie 1245.28 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,17; 95 %-KI [0,75; 1,83]) (Tabelle 4-140)). Im indirekten Vergleich brechen nicht signifikant weniger Patienten mit Empagliflozin 10 mg+ Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin die Studie aufgrund von UE ab (RR: 0,69; 95 %-KI [0,23; 2,06]) (Tabelle 4-141).

Weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2016a, 2016b, 2016c).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 Wochen	1,17 [0,75; 1,83]	1,18 [0,74; 1,89]	0,74 [-1,38; 2,86]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2208–2209			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76/104 Wochen	1,31 [0,18; 9,55]	1,33 [0,16; 11,18]	1,74 [-4,15; 7,63]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 32			
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen	1,22 [0,36; 4,09]	1,21 [0,34; 4,29]	-0,61 [-6,25; 5,03]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 28			
Indirekter Vergleich III Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/104 Wochen	2,65 [0,77; 9,15]	2,77 [0,76; 10,88]	4,33 [-1,01; 9,67]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015c) S. 29			
Indirekter Vergleich IV Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 76/104 Wochen	0,69 [0,23; 2,06]	0,68 [0,22; 2,12]	-1,17 [-5,32; 2,98]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015d) S. 28			
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse			

Die indirekten Vergleiche zeigen konsistent keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich der Rate an Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE. Auch der direkte Vergleich zeigt keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich der Rate an Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt ist die Zahl der Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE gering. Dies bestätigt die allgemein gute Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil der Substanz.

4.3.2.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

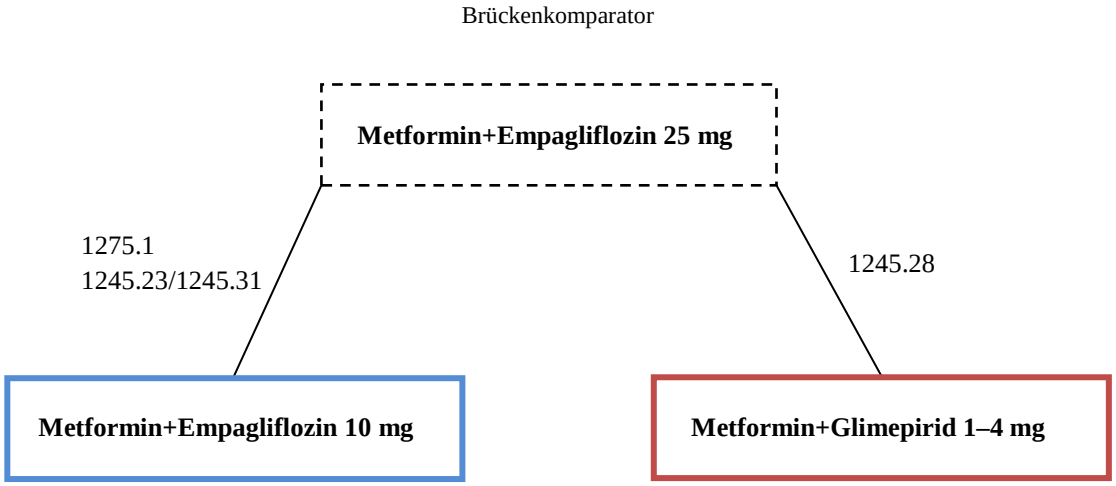
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

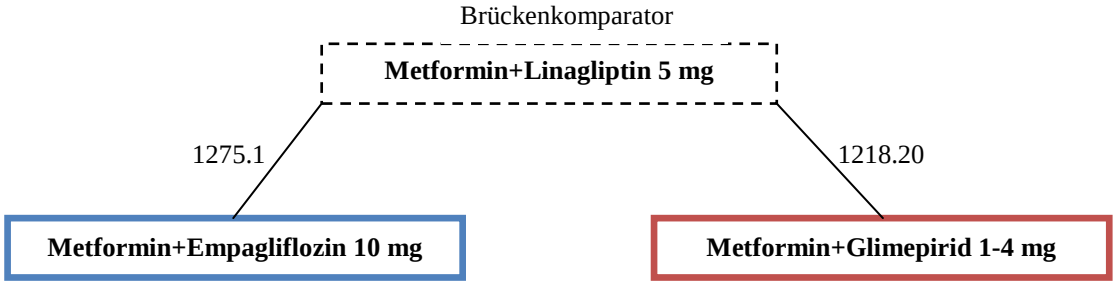
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von SUE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 74, 98	
1275.1	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 88, 111	
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 76 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 90	
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 55, 79	

Studie	Operationalisierung
TS: Treated Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 104 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 76 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 und 104 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann

mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SUE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	6 (4,3)	0,60[a] [0,23; 1,62][a]	0,57[a] [0,20; 1,62][a]	-2,81[a] [-8,21; 2,60][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	10 (7,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1119, 1120					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	16 (7,4)	1,05[a] [0,53; 2,07][a]	1,07[a] [0,52; 2,23][a]	0,36[a] [-4,51; 5,24][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	15 (7,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 1226, 1227					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	22	0,88 [0,50; 1,54]	0,87 [0,48; 1,58]	-1 [-5; 3]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	25			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=0 %, p=0,36					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 4, 8, 12					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SUE n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	119 (15,6)	1,33 [1,03; 1,72]	1,40 [1,04; 1,88]	3,89 [0,47; 7,31]
Glimepirid+Metformin	780	91 (11,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2210, 2211					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	6 (4,3)	0,71 [0,25; 1,98]	0,69 [0,23; 2,05]	-1,77 [-7,05; 3,05]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	8 (6,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1119, 1120					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	93 (12,0)	0,86 [0,66; 1,11]	0,84 [0,62; 1,13]	-1,95 [-5,29; 1,39]
Glimepirid+Metformin	775	108 (13,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 840, 841					

KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin sind in den beiden Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt SUE keine relevante Heterogenität (p=0,36). Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-147: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz(%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,17 [0,66; 2,09]	1,21 [0,65; 2,26]	2,89 [-2,37; 8,15]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 35			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,61 [0,21; 1,76]	0,58 [0,19; 1,80]	-3,73 [-9,97; 2,52]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 31			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für SUE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 0,88; 95 %-KI [0,50; 1,54]). Im direkten Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin traten signifikant mehr SUE nach 104 Wochen auf (RR: 1,33; [1,03; 1,72]) (Tabelle 4-146). Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich SUE (RR: 1,17; 95 %-KI [0,66; 2,09]) (Tabelle 4-147).

Indirekter Vergleich II für SUE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Rate an SUE während 52 Wochen war bei Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin nicht signifikant unterschiedlich (RR: 0,71; 95 %-KI [0,25; 1,98]). Linagliptin 5 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen vergleichbare Raten an SUE gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 0,86; 95 %-KI [0,66; 1,11]) (Tabelle 4-146). Der indirekte Vergleich ergibt entsprechend für Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen signifikanten Unterschied bezüglich SUE verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 0,61; 95 %-KI [0,21; 1,76]) (Tabelle 4-147).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für SUE

Tabelle 4-148: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
SUE während 104 Wochen	1,33 [1,03; 1,72]	1,40 [1,04; 1,88]	3,89 [0,47; 7,31]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2210, 2211			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
SUE während 52/76/104 Wochen	1,17 [0,66; 2,09]	1,21 [0,65; 2,26]	2,89 [-2,37; 8,15]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 35			
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
SUE während 52 Wochen	0,61 [0,21; 1,76]	0,58 [0,19; 1,80]	-3,73 [-9,97; 2,52]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 31			
KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			

Beide indirekten Vergleiche zeigen konsistent keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich SUE, wobei die Effekte nicht gleichgerichtet sind. Der direkte Vergleich zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich SUE nach 104 Wochen. Dieser Effekt nivelliert sich über die weitere Studiendauer: Nach 208 Wochen ist kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich SUE festzustellen (Tabelle 4-38).

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anhand der Ergebnisse zeigt sich aus den indirekten Vergleichen in diesem Modul sowie in den im Rahmen der Zulassung durchgeführten übergreifenden Sicherheitsanalysen beider Empagliflozin-Dosierungen gegenüber Placebo keine signifikant höhere Rate an SUE (Boehringer Ingelheim 2012c, 2013a, 2013d, 2014a). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der EMPA-REG OUTCOME®-Studie mit über 7.000 Patienten (siehe Modul 4D). Deswegen ist bei Anwendung von Empagliflozin in der Zweifachtherapie keine erhöhte Rate von SUE im Versorgungsalltag zu erwarten.

4.3.2.1.3.1.7 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

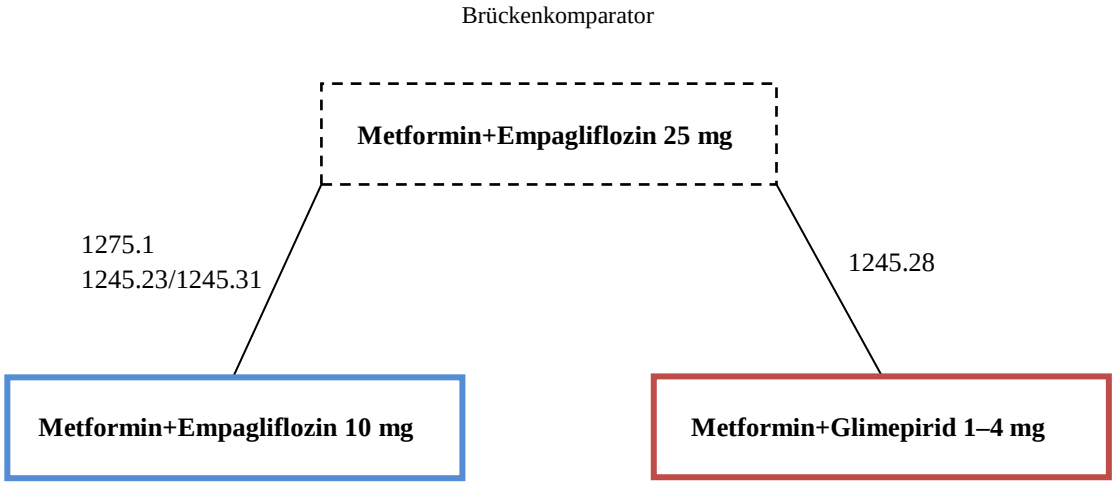
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

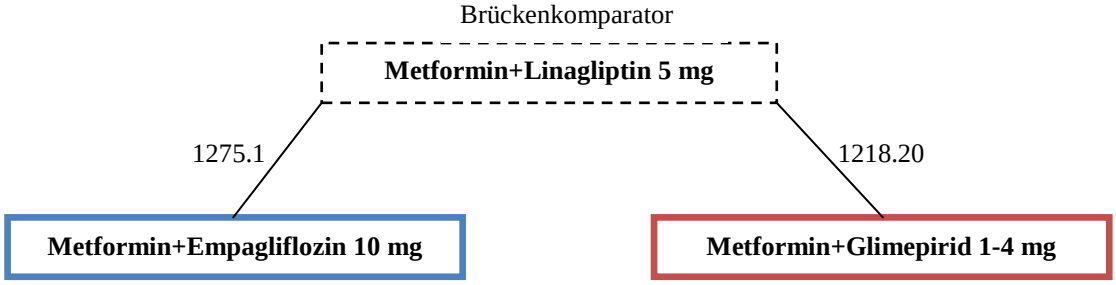
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1–4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1245.23/ 1245.31	●	●		
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28



Indirekter Vergleich II: 1275.1 vs. 1218.20



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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 75, 78, 99	
1275.1	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2013d) S. 111, 113	
1245.23/ 1245.31	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 76 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 76 • Symptomatische Hypoglykämien (54≤ PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 91	
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 104 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 42, 56, 57	

Studie	Operationalisierung
PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.23/1245.31	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1245.28 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 104 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien nach Dosistitration unter stabiler Dosierung (ab Woche 16) und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämien während 104 Wochen; Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1275.1 ein sekundärer Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien (Hypoglykämien ab Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 52 Wochen; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.23/1245.31

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1245.23/1245.31 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 76 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien [auch ab Woche 16], symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämien; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Ein möglicher Patientenselektionseffekt bei Studie 1245.31 kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu erwarten, dass sich eventuelle Verzerrungen tendenziell eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Studie 1218.20

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1218.20 ein zentraler sekundärer Endpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 104 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien nach Dosistitration unter stabiler Dosierung (ab Woche 16) und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämien während 52/104 Wochen; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt.. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf

diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend 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.

Bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-152: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,40[a] [0,08; 2,04][a]	0,39[a] [0,07; 2,03][a]	-2,12[a] [-5,75; 1,51][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	5 (3,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.1842, 1843					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	8 (3,7)	1,13[a] [0,42; 3,05][a]	1,12[a] [0,40; 3,15][a]	0,42[a] [-3,04; 3,87][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	7 (3,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2064, 2065					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	10	0,83 [0,33; 2,09]	0,82 [0,32; 2,13]	-1 [-3; 2]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	12			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=11 %, p=0,29					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 4, 8, 12					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	19 (2,5)	0,10 [0,07; 0,16]	0,08 [0,05; 0,13]	-21,75 [-24,95; -18,54]
Glimepirid+Metformin	780	189 (24,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3873, 3874					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,63 [0,11; 3,70]	0,62 [0,10; 3,78]	-0,84 [-4,06; 2,37]
Linagliptin 5 mg+Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.1842, 1843					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776	24 (3,1)	0,11 [0,07; 0,17]	0,08 [0,05; 0,12]	-24,78 [-28,16; -21,39]
Glimepirid+Metformin	775	216 (27,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 978, 979					

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin sind in den beiden Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien keine relevante Heterogenität (p=0,29). Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-153: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,09 [0,03; 0,23]	0,07 [0,02; 0,18]	-22,70 [-26,80; -18,70]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 38			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,07 [0,01; 0,43]	0,05 [0,01; 0,33]	-25,60 [-30,30; -21,0]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 33			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte während 52/76 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 0,83; 95 %-KI [0,33; 2,09]). Beim direkten Vergleich mit Glimepirid+Metformin zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien (RR: 0,10; 95 %-KI [0,07; 0,16]) (Tabelle 4-152). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigt dieses Ergebnis (RR: 0,09; 95 %-KI [0,03; 0,23]) (Tabelle 4-153).

Indirekter Vergleich II für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich bestätigter Hypoglykämien während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,63; 95 %-KI [0,11; 3,70]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte während 52 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,11; 95 %-KI [0,07; 0,17]) (Tabelle 4-152). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergab sich eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien während 52 Wochen (RR: 0,07; 95 %-KI [0,01; 0,43]) (Tabelle 4-153).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

Bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16

Tabelle 4-154: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz(%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,20[a] [0,01; 4,17][a]	n. k.	-1,41[a] [-3,78; 0,97][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	2 (1,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2148, 2149					
1245.23/1245.31					
Woche 16 bis 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	6 (2,8)	1,48[a] [0,42; 5,18][a]	1,49[a] [0,41; 5,38][a]	0,90[a] [-1,94; 3,73][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	4 (1,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2416, 2417					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 16 bis 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	6	0,89 [0,16; 4,99]	0,88 [0,15; 5,10]	-0 [-3; 2]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	6			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=31 %, p=0,23					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 4, 8, 12					
1245.28					
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	13 (1,7)	0,09 [0,05; 0,16]	0,08 [0,04; 0,14]	-16,38 [-19,23; -13,53]
Glimepirid+Metformin	780	141 (18,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4555, 4556					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz(%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,19 [0,01; 3,89]	n. k.	-1,53 [-4,03; 0,98]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	2 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2148, 2149					
1218.20					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	13 (1,7)	0,10 [0,06; 0,18]	0,09 [0,05; 0,15]	-14,58 [-17,33; -11,83]
Glimepirid+Metformin	775	126 (16,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1116, 1117					

KI: Konfidenzintervall; n. k.: Nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin sind in den beiden Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 jeweils nicht signifikant und nicht gleichgerichtet. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 keine relevante Heterogenität (p=0,23). Deshalb werden im Folgenden nur der Indirekte Vergleich I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-155: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 16 bis 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,08 [0,01; <1,00]	0,07 [0,01; 0,88]	-16,40 [-20,20; -12,60]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 41			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 16 bis 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n. k.	n. k.	-16,10 [-19,50; -12,60]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 36			
KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar			

Indirekter Vergleich I für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte während 52/76 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich bestätigter Hypoglykämien, die nach der 16. Woche aufgetreten sind (RR: 0,89; 95 %-KI [0,16; 4,99]). Beim direkten Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin hingegen zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.28 eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien von Woche 16 bis 104 (RR: 0,09; 95 %-KI [0,05; 0,16]) (Tabelle 4-154). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigt dieses Ergebnis (RR: 0,08; 95 %-KI [0,01; <1,00]) (Tabelle 4-155). Somit treten bei Empagliflozin 10 mg+Metformin sowohl über den gesamten Zeitraum als auch nach 16 Wochen signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Indirekter Vergleich II für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen Unterschied bezüglich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,19; 95 %-KI [0,01; 3,89]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte zwischen Woche 16 und 52 eine signifikant reduzierte Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,10; 95 %-KI [0,06; 0,18]) (Tabelle 4-154).

Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien von Woche 16 bis 52 (RD: -16,10 %; 95 %-KI [-19,50; -12,60]) (Tabelle 4-155). Somit treten bei Empagliflozin 10 mg+Metformin sowohl über den gesamten Zeitraum als auch nach 16 Wochen signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl

Tabelle 4-156: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,67[a] [0,11; 3,95][a]	0,66[a] [0,11; 4,02][a]	-0,70[a] [-3,79; 2,39][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	3 (2,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2301, 2302					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	5 (2,3)	0,99[a] [0,29; 3,36][a]	1,00[a] [0,28; 3,50][a]	-0,03[a] [-2,88; 2,81][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	3 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2592, 2593					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	7	0,87 [0,32; 2,39]	0,87 [0,31; 2,43]	-0 [-2; 2]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	8			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): I^2=0 %, p=0,73					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 5, 9, 13					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	12 (1,6)	0,08 [0,05; 0,15]	0,07 [0,04; 0,12]	-17,53 [-20,43; -14,64]
Glimepirid+Metformin	780	149 (19,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.4896, 4897					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,63 [0,11; 3,70]	0,62 [0,10; 3,78]	-0,84 [-4,06; 2,37]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2301, 2302					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	15 (1,9)	0,10 [0,06; 0,17]	0,04 [0,01; 0,13]	-17,68 [-20,64; -14,72]
Glimepirid+Metformin	775	152 (19,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1185, 1186					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl keine relevante Heterogenität (p=0,73). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und gleichgerichtet. Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und

interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-157: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,07 [0,02; 0,23]	0,06 [0,02; 0,20]	-17,50 [-21,10; -14,00]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 44			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,06 [0,01; 0,39]	0,05 [0,01; 0,33]	-18,50 [-22,90; -14,20]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 39			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte während 52/76 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl (RR: 0,87; 95 %-KI [0,32; 2,39]). Beim direkten Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.28 eine signifikant niedrigere Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤ 70 mg/dl während 104 Wochen (RR: 0,04; 95 %-KI [0,01; 0,17]) (Tabelle 4-156). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigte ein geringeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bei Empagliflozin+Metformin (RR: 0,07; 95 %-KI [0,02; 0,23]) (Tabelle 4-157).

Indirekter Vergleich II für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte in Studie 1275.1 keinen Unterschied bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,63; 95 %-KI [0,11; 3,70]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte in Studie 1218.20 während 52 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl im

Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,10; 95 %-KI [0,06; 0,17]) (Tabelle 4-156). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich für Empagliflozin entsprechend ein signifikant niedrigeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 52 Wochen (RR: 0,06; 95 %-KI [0,01; 0,39]) (Tabelle 4-157).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-158: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	1,01[a] [0,02; 50,00][a]	n. k.	0,00[a] [-1,38; 1,39][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2454, 2455					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	217	2 (0,9)	1,97[a] [0,18; 21,74][a]	1,95[a] [0,18; 21,74][a]	0,45[a] [-1,11; 2,02][a]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015j) S. 2768, 2769					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76-Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	357	2	1,97 [0,18; 21,59]	1,98 [0,18; 22,01]	0 [-1; 1]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	1			
Test auf Heterogenität für relatives Risiko (I^2; p-Wert[3]): nicht durchführbar; für Risikodifferenz: I^2=0 %, p=0,65					
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 4, 9, 13					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	5 (0,7)	0,08 [0,03; 0,20]	0,08 [0,03; 0,19]	-7,42 [-9,42; -5,43]
Glimepirid+Metformin	780	63 (8,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.5237, 5238					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,94 [0,02; 47,20]	n. k.	-0,02 [-1,45; 1,41]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2454, 2455					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	3 (0,4)	0,05 [0,01; 0,14]	0,04 [0,01; 0,13]	-8,13 [-10,14; -6,12]
Glimepirid+Metformin	775	66 (8,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1254, 1255					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

3: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

a: Da in den Ergebnistabellen der Studie der Effektschätzer Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Empagliflozin 10 mg+Metformin dargestellt wurde, wurde für die Berechnung in der vorliegenden Tabelle der relevante Kehrwert gebildet.

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigt für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl keine relevante Heterogenität (p=0,65). Der Effektschätzer von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin ist in den beiden Studien jeweils nicht signifikant und gleichgerichtet. Deshalb werden im Folgenden nur die Indirekten Vergleiche I und II dargestellt und interpretiert. Die beiden indirekten Vergleiche auf Basis der beiden Einzelstudien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Indirekter Vergleich III und IV) und weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-159: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT (TS-Population)

Vergleich	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,16 [0,00; 7383]	0,15 [0,00; 8472]	-7,42 [-9,66; -5,19]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 47			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n. k.	n. k.	-8,13 [-10,10; -6,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 42			
KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar			

Indirekter Vergleich I für symptomatische Hypoglykämien mit PG<54 mg/dl (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigte während 52/76 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl (RR: 1,97; 95 %-KI [0,18; 21,59]). Beim Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin hingegen zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.28 eine signifikant niedrigere Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen (RR: 0,08; 95 %-KI [0,03; 0,20]) (Tabelle 4-158). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigte ein geringeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bei Empagliflozin (RR: 0,16; 95 %-KI [0,00; 7383]) (Tabelle 4-159).

Indirekter Vergleich II für symptomatische Hypoglykämien mit PG<54 mg/dl (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte in Studie 1275.1 keinen Unterschied bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,94; 95 %-KI [0,02; 47,20]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte in Studie 1218.20 während 52 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,05; 95 %-KI [0,01; 0,14]) (Tabelle 4-158). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich für Empagliflozin entsprechend ein

signifikant niedrigeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (RD: -0,08; 95 %-KI [-0,10; -0,06]) (Tabelle 4-159).

Die Ergebnisse der Indirekten Vergleiche III und IV sowie weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-160: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Empagliflozin 25 mg+Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158					
1245.23/1245.31					
Woche 76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	1 (0,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 7873					
Kombinierte Analyse Studie 1245.23/1245.31 (76 Wochen) und 1275.1 (52 Wochen)					
Woche 52/76 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	224	0	k. A.	k. A.	k. A.
Empagliflozin 25 mg +Metformin	221	0			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158; (Boehringer Ingelheim 2014b) S. 7873					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid+Metformin	780	2 (0,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 1999					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	140	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Linagliptin 5 mg+Metformin	132	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776	1 (1,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid+Metformin	775	12 (4,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 659					

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Aufgrund der Tatsache, dass unter Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin nur eine schwere Hypoglykämie und unter Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. unter Linagliptin 5 mg+Metformin in Studie 1275.1 keine schweren Hypoglykämien aufgetreten sind, ist die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse

Tabelle 4-161: Zusammenfassung der Ergebnisse der direkten und indirekten Vergleiche für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche (TS-Population)

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen	0,10 [0,07; 0,16]	0,08 [0,05; 0,13]	-21,75 [-24,95; -18,54]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104	0,09 [0,05; 0,16]	0,08 [0,04; 0,14]	-16,38 [-19,23; -13,53]
Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 52/76/104 Wochen	0,08 [0,05; 0,15]	0,07 [0,04; 0,12]	-17,53 [-20,43; -14,64]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen	0,08 [0,03; 0,20]	0,08 [0,03; 0,19]	-7,42 [-9,42; -5,43]
Schwere Hypoglyämien während 104 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3873–3874, 4555–4556, 4896–4897,5237–5238; (Boehringer Ingelheim 2014a) S. 1999			
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Bestätigte Hypoglykämien während 52/76/104 Wochen	0,09 [0,03; 0,23]	0,07 [0,02; 0,18]	-22,70 [-26,80; -18,70]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104	0,08 [0,01; <1,00]	0,07 [0,01; 0,88]	-16,40 [-20,20; -12,60]
Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 52/76/104 Wochen	0,07 [0,02; 0,23]	0,06 [0,02; 0,20]	-17,50 [-21,10; -14,00]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52/76/104 Wochen	0,16 [0,00; 7383]	0,15 [0,00; 8472]	-7,42 [-9,66; -5,19]
Schwere Hypoglyämien während 52/76/104 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 38, 41, 44, 47			
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen	0,07 [0,01; 0,43]	0,05 [0,01; 0,33]	-25,60 [-30,30; -21,0]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52	n. k.	n. k.	-16,10 [-19,50; -12,60]
Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl während 52 Wochen	0,06 [0,01; 0,39]	0,05 [0,01; 0,33]	-18,50 [-22,90; -14,20]

Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen	n. k.	n. k.	-8,13 [-10,10; -6,12]
Schwere Hypoglyämien während 52 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 33, 36, 39, 42			
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; PG: Plasmaglukose			

Die Indirekten Vergleiche I und II zeigen für Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl, symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl) konsistent einen Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin. Dieser Vorteil ist für die RD in allen Fällen signifikant, für die relativen Effektmaße RR und OR nicht bei den sehr seltenen Ereignissen. Auch im direkten Vergleich wurde gezeigt, dass Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin einen signifikanten Vorteil aufweist.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ist der Vermeidung von Hypoglykämien höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwerere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine schwere – unter Umständen lebensbedrohliche – akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Sulfonylharnstoffe weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf. Empagliflozin birgt im Gegensatz dazu kein relevantes Hypoglykämie-Risiko. Der Vergleich der beiden Zweifachtherapien Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin bestätigte konsistent einen erheblichen Vorteil von Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) in Hinblick auf das Hypoglykämie-Risiko.

Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin

Für die Berechnung der indirekten Vergleiche zur Ermittlung des Zusatznutzens der 10 mg Dosierung von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zur ZVT Glimepirid (4.3.2.1.3) wurden u.a. Daten der Studie 1275.1 ausgewertet. Die Studie 1275.1 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013d). In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationspräparate Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg bzw. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg (qd) im Vergleich zu den einzelnen Präparaten Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg und Linagliptin 5 mg (qd) untersucht. Die Behandlung erfolgte alleine oder in Kombination mit Metformin bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Die Studie liefert Daten über 52 Wochen zum Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin. In Tabelle 4-162 werden die Ergebnisse des direkten Vergleiches der beiden in Deutschland zugelassenen Empagliflozin-Dosierungen aus Studie 1275.1 für alle relevanten Endpunkte gegenübergestellt.

Tabelle 4-162: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin aus Studie 1275.1

Kontinuierliche Endpunkte			
			MWD [95 %-KI]
Veränderung im HbA1c			-0,04 % [-0,25; 0,17]
Gewichtsveränderung			-0,08 kg [-0,94; 0,78]
Änderung DBP			0,6 mmHg [-1,1; 2,3]
Änderung SBP			1,0 mmHg [-1,7; 3,7]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 5, 36, 96, 66			
Kategoriale Endpunkte			
	RR [95 %-KI]	**OR [95 %-KI]**	**RD (%) [95 %-KI]**
Responder-Analyse Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7 %	0,98 [0,69; 1,40]	0,97 [0,55; 1,73]	-0,58 [-12,01; 10,86]
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion[1]	1,50 [0,89; 2,53]	1,65 [0,85; 3,21]	8,42 [-2,32; 19,16]
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg[2]	0,85 [0,64; 1,14]	0,71 [0,40; 1,27]	-7,81 [-21,95; 6,34]
Anteil der Patienten mit UE	0,94 [0,81; 1,09]	0,80 [0,48; 1,34]	-4,48 [-15,10; 6,14]
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	0,85 [0,46; 1,58]	0,83 [0,41; 1,68]	-2,05 [-9,76; 5,67]
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	0,92 [0,42; 2,02]	0,89 [0,38; 2,10]	-0,65 [-7,06; 5,76]
Anteil der Patienten mit MACE-3[3]	3,02 [0,12; 71,43]	n. k.	0,71 [-1,24; 2,67]
Anteil der Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE	2,27 [0,71; 7,19]	2,32 [0,70; 7,75]	3,59 [-1,31; 8,49]
Anteil der Patienten mit SUE	0,60 [0,23; 1,62]	0,57 [0,20; 1,62]	-2,81 [-8,21; 2,60]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien	0,40 [0,08; 2,04]	0,39 [0,07; 2,03]	-2,12 [-5,75; 1,51]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien nach Woche 16	0,20 [0,01; 4,17]	n. k.	-1,41 [-3,78; 0,97]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypo-glykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	0,67 [0,11; 3,95]	0,66 [0,11; 4,02]	-0,70 [-3,79; 2,39]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypo-glykämien mit PG <54 mg/dl	1,01 [0,02; 50,00]	n. k.	0,00 [-1,38; 1,39]

Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	k. A.	k. A.	k. A.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 128, 129, 427, 428, 679, 680, 1113, 1114, 2760, 2761, 2762, 2763, 3207, 3208, 1117, 1118, 1119, 1120, 1842, 1843, 2148, 2149, 2301, 2302, 2454, 2455; (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158			
DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; k. A.: keine Angabe; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; n. k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) 2: (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) 3: MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall			

Wie aus Tabelle 4-162 hervorgeht, zeigen die Ergebnisse der Studie 1275.1 zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin für keinen der Endpunkte einen klinisch relevanten Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg. Dies gilt auch für die in Modul 4D präsentierten mikro- und makrovaskulären Endpunkte der EMPA-REG OUTCOME®-Studie.

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.***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Indirekten Vergleiche I und II der Zielpopulation zusammengefasst. Hierbei wird auf die Subgruppen der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und der Studien 1245.28 und 1218.20 eingegangen, indem zunächst mithilfe von Interaktionstests mögliche Interaktionen zwischen den Behandlungen und der jeweiligen Subgruppe innerhalb des jeweils betrachteten Zeitraums (52/76/104 Wochen) untersucht werden. Anschließend werden die Subgruppen dargestellt, für die ein Hinweis oder ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. Nach der Subgruppendarstellung für die genannten Studien werden die Subgruppen für einen indirekten Vergleich herangezogen, die sich zum einen in beiden Studien finden und zum anderen, für die sich mindestens ein konsistenter Hinweis auf Interaktion aus beiden Studien oder ein Beleg für Interaktion aus einer Studien ergeben.

Für die indirekten Vergleiche werden die folgenden Subgruppenmermale bei Baseline für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie die Studien 1245.28, 1275.1 und 1218.20 herangezogen: Alter, Baseline-HbA1c, Baseline-BMI, ethnische Herkunft, Geschlecht, Diabetesdauer und Nierenfunktion. Länder werden für die indirekten Vergleiche nicht herangezogen, da sich die betrachteten Länder zwischen den Studien unterscheiden.

Der Indirekte Vergleich I setzt sich aus der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und Studie 1245.28 zusammen.

In der Subgruppenanalyse zum Indirekten Vergleich I werden aus der kombinierten Analyse der Studie 1275.1 und 1245.23/1245.31 die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin dargestellt. Aus der Studie 1245.28 werden die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin analysiert. Als Brückenkomparator dient Empagliflozin 25 mg+Metformin.

Für den Indirekten Vergleich II wurden die Studien 1275.1 und 1218.20 herangezogen.

Für den Indirekten Vergleich II werden aus der Studie 1275.1 die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen, wohingegen aus der Studie 1218.20 die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin abgebildet werden. Der Brückenkomparator ist im Indirekten Vergleich II Linagliptin 5 mg+Metformin.

Die Subgruppenanalysen für die erwähnten Behandlungsgruppen in beiden indirekten Vergleichen werden zunächst für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie die Studien 1245.28, 1275.1 und 1218.20 dargelegt. Anschließend werden die Subgruppenanalysen für die Behandlungsarme Empagliflozin 10 mg+Metformin

vs. Glimepirid+Metformin mit dem jeweiligen Brückenkomparator in den indirekten Vergleichen I und II betrachtet.

Die Subgruppenanalysen für den Indirekten Vergleich III und IV können Modul 5 entnommen werden .

Eine Übersicht der dargestellten Subgruppenmerkmale ist in Tabelle 4-N dargestellt.

Tabelle 4-N: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie für die indirekten Vergleiche

Merkmal	**Darstellung (Maß)**	**Subgruppen**
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Altersgruppen	Kategorial (%)	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre
Diabetesdauer	Kategorial (%)	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre
Baseline-HbA1c	Dichotom (%)	<8,5 %; ≥8,5 %
Ethnische Herkunft	Kategorial (%)	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere
Baseline-BMI	Kategorial (%)	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²
Nierenfunktion eGFR	Kategorial (%)	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins		

Für schwere Hypoglykämien war eine Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Ereignisraten sowohl in den betrachteten Studien als auch für die indirekten Vergleiche nicht sinnvoll.

Insgesamt wurden für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31, die Studien 1245.28, 1275.1 und 1218.20 sowie die indirekten Vergleiche I und II jeweils 98 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Zahl an aufgetretenen Hinweisen und Belegen für eine Interaktion ist in Tabelle 4-O dargestellt.

Tabelle 4-O: Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts für die indirekten Vergleiche

Studie	**Vergleich**	**Anzahl Heterogenitäts-Tests**	**Anzahl Hinweise auf Heterogenität des Behandlungseffektes**	**Anzahl Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes**
1275.1 und 1245.23/ 1245.31	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin	98	2	0
1245.28	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+ Metformin	98	16	4
1275.1	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+ Metformin	98	6	0
1218.20	Linagliptin 5 mg + Metformin vs.	98	16	3

Studie	Vergleich	Anzahl Heterogenitäts-Tests	Anzahl Hinweise auf Heterogenität des Behandlungseffektes	Anzahl Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes
	Glimepirid + Metformin			

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Die hier betrachteten Studien 1275.1, 1245.23/1245.31, 1245.28 und 1218.20 waren mit einer Fallzahl geplant worden, die sicherstellte, dass für den primären Endpunkt, nämlich die Veränderung des HbA1c, die Demonstration der Nichtunterlegenheit von Empagliflozin+Metformin gegenüber Linagliptin+Metformin bzw. Glimepirid+Metformin und von Linagliptin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin mit einer Power von 90–95 % zu erreichen war. Für die sekundären Endpunkte und insbesondere auch für den Behandlungsvergleich innerhalb von Subgruppen wurden keine Power-Berechnungen durchgeführt.

Durch die große Anzahl an Subgruppenanalysen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 bzw. 0,20 für jeden der Vergleiche mit 5 Belegen und 20 Hinweisen auf Interaktion zu rechnen, ohne dass diese tatsächlich vorliegt (falsch positive Tests). Die Zahl der nach diesen Kriterien identifizierten Interaktionen liegt praktisch durchgehend unter diesen Erwartungswerten; zudem müssen diese unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Plausibilität bewertet werden.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Ein Hinweis oder Beleg für Interaktion wird als quantitativ bezeichnet, wenn sich die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen lediglich in der Stärke der Ausprägung unterscheiden. Als qualitativ wird eine Interaktion bewertet, wenn die Schätzer eine unterschiedliche Effektrichtung aufweisen. Es gelten die im Methodenpapier 4.2 beschriebenen Grenzwerte für p-Werte (IQWiG 2015). Ein p-Wert zwischen $\geq 0{,}05$ und $<0{,}20$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein $p<0{,}05$ liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst, zuerst in der kombinierten Analyse und den Einzelstudien und anschließend in den indirekten Vergleichen I und II. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigt ($p<0{,}20$), für die kombinierte Analyse oder Einzelstudien detailliert in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-165).

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen wird für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, für die entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie vorlag.

4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,74
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,98
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,73
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,96
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,51
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,83
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=3,0 %; p=0,36
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 14–19		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: Test für Subgruppendifferenzen		

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 zeigten sich für die absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/76 weder ein Beleg (p-Wert <0,05) für noch ein Hinweis (p-Wert <0,20) auf einen Subgruppeneffekt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-164: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,064
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	p=0,019
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	p=0,790
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,027
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,809
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	p=0,076
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	p=0,667
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 28, 8, 30, 10, 24, 12, 26		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion und Region.		

Für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c ergaben sich von Baseline bis Woche 104 in der Studie 1245.28 zwei Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Altersgruppen und Baseline-HbA1c.

Des Weiteren wurden Hinweise für Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht und Baseline-BMI hinsichtlich der absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 festgestellt.

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (SE)[2], [95 %-KI]**
Studie 1245.28				
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
Männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	-0,67 (0,04)	-0,03 (0,06) [-0,15; 0,08]
	Glimepirid+Metformin	421	-0,64 (0,04)	
Weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	-0,64 (0,05)	-0,19 (0,07) [-0,32; -0,07]
	Glimepirid+Metformin	359	-0,44 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	197	-0,65 (0,06)	-0,27 (0,09) [-0,43; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	212	-0,39 (0,06)	
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	395	-0,70 (0,04)	-0,12 (0,06) [-0,24; >0,00]
	Glimepirid+Metformin	417	-0,58 (0,04)	
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	145	-0,57 (0,07)	0,14 (0,10) [-0,07; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	125	-0,71 (0,08)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	28	-0,56 (0,16)	0,13 (0,23) [-0,33; 0,58]
	Glimepirid+Metformin	26	-0,69 (0,17)	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg +Metformin	584	-0,48 (0,04)	-0,06 (0,05) [-0,16; 0,04]
	Glimepirid+Metformin	589	-0,43 (0,04)	
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg +Metformin	181	-1,22 (0,07)	-0,29 (0,09) [-0,46; -0,11]
	Glimepirid+Metformin	191	-0,93 (0,06)	
Baseline-BMI				
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	-0,73 (0,08)	-0,15 (0,11) [-0,37; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	112	-0,58 (0,08)	

			HbA1c-Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (SE)[2], [95 %-KI]**
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	284	-0,55 (0,05)	0,02 (0,07) [-0,12; 0,16]
	Glimepirid+Metformin	303	-0,57 (0,05)	
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	-0,71 (0,06)	-0,11 (0,08) [-0,27; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	220	-0,59 (0,06)	
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	-0,73 (0,07)	-0,30 (0,10) [-0,51; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	145	-0,42 (0,07)	

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 28, 8, 10, 12

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c" des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

In der Subgruppe der Frauen wurde der HbA1c-Wert mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: -0,19, 95 %-KI [-0,32; -0,07]) als in der Subgruppe der Männer (adj. MWD: -0,03, 95 %-KI [-0,15; 0,08]). Dies lag an der geringeren HbA1c-Senkung bei weiblichen Patienten mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: weibliche Patienten: -0,44; männliche Patienten: -0,64). Ein unterschiedlicher Effekt bei männlichen und weiblichen Patienten mit Empagliflozin+Metformin wurde nicht beobachtet. Das Ergebnis war bei den Frauen signifikant und bei den Männern nicht, wobei die Effektschätzer gleichgerichtet waren, weshalb keine Effektmodifikation vorliegt.

In Hinblick auf die Altersgruppen wurde der HbA1c-Wert bei Patienten unter 65 Jahren mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin während 104 Wochen stärker gesenkt (adj. MWD: <50 Jahre: -0,27; 95 %-KI [-0,43; -0,10]; 50–<65 Jahre: -0,12; 95 %-KI [-0,24; 0,00]). Bei Patienten ≥65 Jahre (adj. MWD: 65–<75 Jahre: 0,14; 95 %-KI [-0,07; 0,34]; ≥75 Jahre: 0,13; 95 %-KI [-0,33; 0,58]) war dies nicht der Fall. Aus diesen Daten wird auch für ältere Patienten eine Nicht-Unterlegenheit abgeleitet. Eine Effektmodifikation durch das Alter auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird deshalb nicht angenommen.

Bei Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % wurde der HbA1c-Wert durch Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: -0,29; 95 %-KI [-0,46; -0,11]) als bei Patienten mit HbA1c <8,5 % bei Baseline (adj.

MWD: -0,06; 95 %-KI [-0,16; 0,04]). Eine Effektmodifikation durch den Baseline-HbA1c auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus aufgrund der gleichgerichteten Effektschätzer nicht abgeleitet.

Der HbA1c-Wert wurde bei Patienten mit Baseline-BMI ≥35 kg/m² mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: -0,30; 95 %-KI [-0,51; -0,10]) als bei Patienten mit geringeren Baseline-BMI-Werten (adj. MWD: <25 kg/m²: -0,15; 95 %-KI [-0,37; 0,07]; 25–<30 kg/m²: 0,02; 95 %-KI [-0,12; 0,16]; 30–<35 kg/m²: -0,11; 95 %-KI [-0,27; 0,05]). Der Effekt ist jedoch weitestgehend gleichgerichtet. Eine Effektmodifikation von BMI auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Hinsichtlich HbA1c-Änderung sind die Effektschätzer der Subgruppen mit mindestens einem Hinweis auf Interaktion überwiegend gleichgerichtet, so dass insgesamt keine Effektmodifikatoren vorliegen.

Studie 1275.1

Tabelle 4-166: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**
Studie 1275.1		
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,885
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	p=0,068
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	p=0,069
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,061
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,526
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	p=0,292
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	p=0,655
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014e) S. 28, 8, 31, 11, 22, 14, 25		

BMI: Body-Mass-Index*;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set*;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last ObservationCarried Forward

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: p-Wert ermittelt aus logistischer Regression. Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

In der Studie 1275.1 zeigten sich für die absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 Hinweise auf Interaktion in den Subgruppen Altersgruppen, Diabetesdauer und Baseline-HbA1c.

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin)

			Änderung (%) von Baseline bis Studienende	**Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (SE)[2], [95 %-KI]**
Studie 1275.1				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	37	-0,97 (0,15)	-0,57 (0,21), [-0,98; -0,17]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	36	-0,40 (0,15)	
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	74	-0,66 (0,10)	-0,14 (0,15), [-0,43; 0,15]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	65	-0,52 (0,11)	
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	19	-0,56 (0,20)	-0,03 (0,27), [-0,56; 0,50]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	24	-0,54 (0,18)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	-	-	-
	Linagliptin 5 mg+Metformin	-	-	
Diabetesdauer				
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	13	-0,95 (0,24)	-0,33 (0,37), [-1,05; 0,39]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	10	-0,62 (0,28)	
>1–5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	51	-0,84 (0,12)	-0,33 (0,18), [-0,68; 0,02]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	44	-0,51 (0,13)	
>5–10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	39	-0,57 (0,14)	-0,20 (0,19), [-0,58; 0,18]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	42	-0,37 (0,13)	
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	34	-0,57 (0,15)	0,04 (0,21), [-0,38; 0,47]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	32	-0,62 (0,15)	

Subgruppe	Behandlungs-gruppe	N	Änderung (%) von Baseline bis Studienende MW (SE)[2]	Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin MWD (SE)[2], [95 %-KI]
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	103	-0,44 (0,09)	-0,05 (0,13), [-0,31; 0,20]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	95	-0,39 (0,09)	
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg+Metformin	34	-1,47 (0,16)	-0,64 (0,22), [-1,09; -0,20]
	Linagliptin 5 mg+Metformin	33	-0,82 (0,16)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 8, 31, 11				

FAS: Full Analysis Set*;* HbA1c: Subfraktion „c" des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward*;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.

Hinsichtlich der Altersgruppen senkte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin deutlich stärker den HbA1c-Wert bei <50-jährigen Patienten als Linagliptin 5 mg +Metformin (adj. MWD -0,57, 95 %-KI [-0,98; -0,17]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen der 50 bis <65- und 65 bis <75-Jährigen zwischen den Behandlungen festgestellt, wobei die Effekte gleichgerichtet waren. Patienten ≥75 Jahren wurden aufgrund der geringen Besetzungszahlen nicht ausgewertet.

Für keine der Diabetesdauer-Gruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der HbA1c-Änderung zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin, wobei die Effekte mit Ausnahme einer Diabetesdauer >10 Jahre gleichgerichtet waren (≤1 Jahre: adj. MWD: -0,33; 95 %-KI [-1,05; 0,39]; >1–5 Jahre: adj. MWD: -0,33; 95 %-KI [-0,68; 0,02], >5–10 Jahre: adj. MWD: -0,20; 95 %-KI [-0,58; -0,18]; >10 Jahre: adj. MWD: 0,04; 95 %-KI [-0,38; 0,47]).

Für die Patienten mit einem Baseline-HbA1c ≥8,5 % wurde eine signifikante Reduktion in der absoluten Veränderung des HbA1c für Empagliflozin 10 mg+Metformin im Vergleich zu Linagliptin 5 mg+Metformin ermittelt (adj. MWD: -0,64, 95 %-KI [-1,09; -0,20]). Dieser Effekt bestätigte sich nicht bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c <8,5%, wobei die Effekte gleichgerichtet waren.

Insgesamt wird aus den identifizierten Effekten keine Effektmodifikation abgeleitet.

Studie 1218.20

Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,019
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	p=0,180
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	p=0,659
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,203
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,497
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	p=0,082
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	p=0,631
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 69, 51, 71, 53, 65,55, 67		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Zahl der Arzneimittel in der antidiabetischen Vorbehandlung und Baseline-HbA1c..

In der Studie 1218.20 zeigten sich für die absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 ein Beleg in der Subgruppe Geschlecht und zwei Hinweise auf Interaktionen in den Subgruppen Altersgruppen, und Baseline-BMI.

Tabelle 4-169: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Änderung (%) von Baseline bis Studienende	**Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (SE)[2,3], p-Wert[4]**
Studie 1218.20				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
Männlich	Linagliptin 5 mg +Metformin	454	-0,39 (0,04)	0,29 (0,05), p<0,0001
	Glimepirid+Metformin	459	-0,68 (0,04)	
Weiblich	Linagliptin 5 mg +Metformin	310	-0,45 (0,04)	0,10 (0,06), p=0,113
	Glimepirid+Metformin	296	-0,55 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	105	-0,20 (0,08)	0,41 (0,11), p=0,0002
	Glimepirid+Metformin	98	-0,60 (0,08)	
50–<65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	412	-0,44 (0,04)	0,17 (0,05), p=0,001
	Glimepirid+Metformin	407	-0,61 (0,04)	
65–<75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	213	-0,43 (0,05)	0,24 (0,08), p=0,001
	Glimepirid+Metformin	219	-0,67 (0,05)	
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	34	-0,65 (0,13)	0,00 (0,19), p=0,990
	Glimepirid+Metformin	31	-0,65 (0,14)	
Baseline-BMI				
<25 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	105	-0,50 (0,08)	0,14 (0,11), p=0,218
	Glimepirid+Metformin	92	-0,64 (0,08)	
25–<30 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	284	-0,46 (0,05)	0,17 (0,07), p=0,012
	Glimepirid+Metformin	270	-0,62 (0,05)	
30–<35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	242	-0,38 (0,05)	0,19 (0,07), p=0,007
	Glimepirid+Metformin	257	-0,58 (0,05)	
≥35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	133	-0,30 (0,07)	0,44 (0,10), p<0,0001
	Glimepirid+Metformin	136	-0,74 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 69, 51, 55				

BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von

			Änderung (%) von Baseline bis Studienende	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (SE)[2,3], p-Wert[4]**
Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).				
2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.				
3: Zur absoluten Veränderung des HbA1c wurde kein Konfidenzintervall berechnet.				
4: p-Wert ermittelt aus ANCOVA-Modell. Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.				

Bei der Subgruppenanalyse der Männer wurde der HbA1c-Wert mit Glimepirid+Metformin im Vergleich zu Linagliptin 5 mg+Metformin signifikant stärker gesenkt (adj. MWD 0,29 [0,05]). Bei der Subgruppe der Frauen war der Unterschied nicht signifikant (adj. MWD 0,10 [0,06]), wobei die Effektschätzer gleichgerichtet waren.

Hinsichtlich der Patienten in den Altersgruppen <50, 50–<65 und 65–<75 Jahre senkte die Behandlung mit Glimepirid+Metformin signifikant stärker den HbA1c-Wert als Linagliptin 5 mg+Metformin (<50 Jahre: adj. MWD 0,41 [0,11]; 50–<65-Jahre: adj. MWD 0,17 [0,05]; 65–<75-Jahre: adj. MWD 0,24 [0,08]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Altersgruppe der ≥75-Jährigen zwischen den Behandlungen festgestellt.

Bei Patienten mit Baseline-BMI 25–<30, 30–<35 und >35 kg/m² senkte die Behandlung mit Glimepriprid+Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin 5 mg+Metformin (25–<30 kg/m²: adj. MWD 0,17 [0,07]; 30–<35 kg/m²: adj. MWD 0,19 [0,07]; >35 kg/m²: adj. MWD 0,44 [0,10]). Der Effekt in der Gruppe mit einem BMI <25 kg/m² war gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant.

Insgesamt wird aus den identifizierten Effekten keine Effektmodifikation abgeleitet.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % im Vergleich zu Baseline

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Merkmal	Subgruppen	Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,90
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,57
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=10,5 %; p=0,33
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,49
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,78
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,42
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,84
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 231–237		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Test für Subgruppendifferenzen für relatives Risiko

Für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Erreichen des HbA1c-Zielwertes (<7 %) nach 52/76 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Subgruppeneffekt zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen in beiden Dosierungen.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Senkung des HbA1c-Wertes <7 % nach 52/76 Wochen (HbA1c ≥7 % bei Baseline) für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-171: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=60,415; p=0,112
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=45,760; p=0,137
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=33,394; p=0,212
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=62,671; p=0,102
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=7,078; p=0,358
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,442
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 438, 132, 448, 138, 424,148, 432		

BMI: Body-Mass-Index ; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 104 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) ergab sich für die Subgruppen Geschlecht und Alter sowie den Baseline-HbA1c ein Hinweis auf eine Interaktion mit der Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin).

Tabelle 4-172: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 % nach 104 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Patienten mit HbA1c <7 %	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	388	135 (34,8)	0,96 [0,70; 1,31]	0,98 [0,81; 1,19]	-0,67 [-7,37; 6,03]
	Glimepirid+Metformin	392	139 (35,5)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	302	97 (32,1)	1,59 [1,09; 2,30]	1,27 [0,99; 1,62]	6,73 [-0,36; 13,82]
	Glimepirid+Metformin	323	82 (25,4)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	180	61 (33,9)	1,68 [1,04; 2,70]	1,41 [1,02; 1,94]	9,79 [0,63; 18,94]
	Glimepirid+Metformin	195	47 (24,1)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	355	122 (34,4)	1,17 [0,84; 1,61]	1,09 [0,88; 1,33]	2,69 [-4,10; 9,49]
	Glimepirid+Metformin	382	121 (31,7)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	132	42 (31,8)	1,01 [0,56; 1,81]	0,81 [0,58; 1,14]	-7,13 [-19,26; 4,63]
	Glimepirid+Metformin	115	45 (39,1)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	23	7 (30,4)	0,75 [0,19; 2,90]	0,88 [0,38; 2,01]	-4,35 [-31,41; 22,72]
	Glimepirid+Metformin	23	8 (34,8)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	509	200 (39,3)	1,12 [0,86; 1,45]	1,03 [0,88; 1,20]	1,12 [-4,82; 7,07]
	Glimepirid+Metformin	524	200 (38,2)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	32 (17,7)	1,80 [0,98; 3,29]	1,61 [0,96; 2,68]	6,68 [-0,43; 13,80]
	Glimepirid+Metformin	191	21 (11,0)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 434–437,124, 125–131, 134–137

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
haben;						
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;						
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.						
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, Region und Baseline-HbA1c.						

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Erreichens des HbA1c-Zielwertes <7 % zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei den weiblichen (RR: 1,27; 95 %-KI [0,99; 1,62]) oder männlichen Patienten (RR: 0,98; 95 %-KI [0,81; 1,19]). Die Effekte waren nicht gleichgerichtet.

Bei der Subgruppenanalyse der unter 50-jährigen Patienten erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Zielwert (<7 %) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 1,41; 95 %-KI [1,02; 1,94]). Die Effekte in den höheren Altersgruppen waren nicht signifikant unterschiedlich (RR: 50–≤65 Jahre: 1,09; 95 %-KI [0,88; 1,33]; 65–≤75 Jahre: 0,81; 95 %-KI [0,58; 1,14]; ≥75 Jahre: 0,88; 95 %-KI [0,38; 2,01]). Insgesamt sind die Effekte in der Subgruppe Alter nicht gleichgerichtet, jedoch überwiegend nicht signifikant.

Bezüglich des Baseline-HbA1c zeigte sich, dass Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und höherem Baseline-HbA1c vermehrt den HbA1c-Zielwert (<7 %) erreichten im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: Baseline-HbA1c ≥8,5 %: 1,61; 95 %-KI [0,96; 2,68]) als Patienten mit niedrigem Baseline-HbA1c (RR: Baseline-HbA1c <8,5 %: 1,03; 95 %-KI [0,88; 1,20]). Die Effekte sind in allen Baseline-HbA1c-Kategorien gleichgerichtet, allerdings nicht statistisch signifikant.

Insgesamt wird aus den identifizierten Effekten keine Effektmodifikation abgeleitet.

Studie 1275.1

Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,942
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=28,813, p=0,239
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,500
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,480
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,484
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,543
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=29,449; p=0,242
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 261, 140, 271, 146, 247, 156, 255		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Erreichung des HbA1c-Zielwertes (<7 %) nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) ergab sich in der Studie 1275.1 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Senkung des HbA1c-Wertes <7 % nach 52 Wochen (HbA1c ≥7 % bei Baseline) für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-174: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt HbA1c <7 % nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=91,309; p=0,001
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=37,193; p=0,189
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=20,388; p=0,285
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,932
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,537
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=27,307; p=0,248
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,435
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S.212, 161, 216, 165, 204, 169, 208		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Reduktion auf <7 % nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) ergab sich in der Studie 1218.20 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin und Altersgruppen. Zusätzlich ergab sich in der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-175: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7 % n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – Population FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Linagliptin 5 mg +Metformin	352	90 (25,6)	0,44 [0,31; 0,61]	0,58 [0,47; 0,72]	-18,34 [-25,24; -11,44]
	Glimepirid+Metformin	353	155 (43,9)			
Weiblich	Linagliptin 5 mg +Metformin	239	86 (36,0)	0,91 [0,61; 1,36]	1,02 [0,80; 1,29]	0,57 [-8,01; 9,15]
	Glimepirid+Metformin	240	85 (35,4)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	86	15 (17,4)	0,26 [0,12; 0,59]	0,49 [0,28; 0,84]	-18,46 [-31,78; -5,13]
	Glimepirid+Metformin	78	28 (35,9)			
50–<65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	317	101 (31,9)	0,63 [0,44; 0,90]	0,78 [0,64; 0,97]	-8,83 [-16,29; -1,38]
	Glimepirid+Metformin	317	129 (40,7)			
65–<75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	162	50 (30,9)	0,59 [0,36; 0,97]	0,70 [0,53; 0,94]	-13,00 [-23,29; -2,70]
	Glimepirid+Metformin	171	75 (43,9)			
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	26	10 (38,5)	1,48 [0,43; 5,15]	1,30 [0,61; 2,77]	8,83 [-16,59; 34,26]
	Glimepirid+Metformin	27	8 (29,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 210, 211, 159, 160

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non- Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bei der Subgruppenanalyse der weiblichen Patienten erreichten mehr Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin einen HbA1c-Wert von <7 % im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 1,02; 95 %-KI [0,80; 1,29]) als in der männlichen Subgruppe (RR 0,58; 95 %-KI [0,47; 0,72]). Der Unterschied ist zwischen den Behandlungen mit Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin nur bei männlichen Patienten signifikant. Zudem ist das Ergebnis in beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet.

In allen Altersgruppen unter 75 Jahren erreichten weniger Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin den HbA1c-Zielwert (<7 %) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: <50 Jahre: 0,49; 95 %-KI [0,28; 0,84]; 50–<65 Jahre: 0,78; 95 %-KI [0,64; 0,97]; 65–<75 Jahre: 0,70; 95 %-KI [0,53; 0,94]). In der Gruppe der ≥75-Jährigen war der Effekt nicht gleichgerichtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war (RR: ≥75 Jahre: 1,30 [0,61; 2,77]).

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline)

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-176: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,67
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,72
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,63
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,76
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,42
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,78
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,93
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 237–244		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für die Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei

Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-177: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=35,301; p=0,214
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,878
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,700
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=7,599; p=0,298
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=48,165; p=0,122
Baseline-BMI	25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=64,329; p=0,061
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,883
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.1038, 804, 1048, 810, 1024, 818, 1032		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich in Studie 1245.28 kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Allerdings ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen ethnische Herkunft und Baseline-BMI.

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichts-reduktion >5 % bzw. >10 % n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodif-ferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Ethnische Herkunft						
Weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	86 (21,8)	12,92 [6,40; 26,11]	10,19 [5,20; 19,96]	19,63 [15,34; 23,93]
	Glimepirid+Metformin	421	9 (2,1)			
Schwarz/afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	9	1 (11,1)	0,88 [0,04; 17,22]	0,89 [0,07; 12,00]	-1,39 [-32,16; 29,38]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
Asiatisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	110	28 (25,5)	13,53 [3,96; 46,22]	10,10 [3,16; 32,28]	22,93 [14,32; 31,55]
	Glimepirid+Metformin	119	3 (2,5)			
Andere	Empagliflozin 25 mg +Metformin	1	1 (100,0)	n. k.	n. k.	n. k.
	Glimepirid+Metformin	0	-			
Baseline-BMI						
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	165	45 (27,3)	8,13 [3,70; 17,88]	6,24 [3,03; 12,84]	22,90 [15,49; 30,31]
	Glimepirid+Metformin	183	8 (4,4)			
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	61 (28,5)	47,05 [11,28; >99,99]	31,36 [7,77; 126,62]	27,60 [21,42; 33,77]
	Glimepirid+Metformin	220	2 (0,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	10 (7,4)	3,76 [1,01; 13,98]	3,55 [>1,00; 12,64]	5,28 [0,32; 10,24]
	Glimepirid+Metformin	145	3 (2,1)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1016–023, 812–817

BMI: Body-Mass-Index FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichts-reduktion >5 % bzw. >10 % n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodif-ferenz (%) [95 %-KI]
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören werden als Therapieversager behandelt.						
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.						

Bei der Subgruppenanalyse zur ethnischen Herkunft konnten Patienten mit weißer Herkunft signifikant häufiger mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine Gewichtsreduktion von >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) bzw. >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 10,19; 95 %-KI [5,20; 19,96]) erreichen. Auch signifikant mehr Patienten asiatischer Herkunft haben ihr Gewicht >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) bzw. >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin reduziert (RR: 10,10; 95 %-KI [3,16; 32,28]). Die Ergebnisse sind gleichgerichtet. Für Patienten mit schwarz/afro-amerikanischer Herkunft konnte aufgrund der kleinen Fallzahl kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin festgestellt werden (RR: 0,89; 95 %-KI [0,07; 12,00]).

Für die Subgruppe mit sonstiger ethnischer Herkunft konnten aufgrund der geringen Patientenzahl keine Effekte berechnet werden.

Für alle Ausprägungen des Baseline-BMI konnten die Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin signifikant häufiger eine Gewichtsreduktion von >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) bzw. >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin erreichen (25–<30 kg/m²: RR: 6,24; 95 %-KI [3,03; 12,84]; 30–<35 kg/m²: RR: 31,36; 95 %-KI [7,77; 126,62]; ≥35 kg/m²: RR: 3,55; 95 %-KI [>1,00; 12,64]). Die Ergebnisse sind gleichgerichtet.

Studie 1275.1

Tabelle 4-179: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,955
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=30,999; p=0,226
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,590
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,689
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,844
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,902
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,586
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 541, 439, 551, 445,527, , 453, 535		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-180: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,904
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,528
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,858
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,999
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=5,564; p=0,365
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,520
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,472
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 342, 294, 346, 298, 334, 302, 338		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 bei Baseline) für die Studie 1218.20 dargestellt.

4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der Responder-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline)

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-181: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – FAS (NCF-H)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,77
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,74
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=10,1 %; p=0,33
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,55
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,72
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,62
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,59
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 244–251		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für die Responder-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<85 mmHg bzw.

<140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-182: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,937
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,986
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,633
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,465
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,784
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=1,126; p=0,386
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,512
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1570, 1329, 1580, 1335, 1556, 1345, 1564		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in

Bezug auf die Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1275.1

Tabelle 4-183: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=41,920; p=0,190
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,659
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,796
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,485
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,652
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,414
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,553
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 791, 691, 801, 697, 777, 707, 785		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für die Responder-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metfomin kein Beleg für Interaktion. Es zeigte sich jedoch ein Hinweis auf Interaktion in der Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin)

				Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SBP/DBP <140/<90 mmHg n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1275.1						
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg +Metformin	57	23 (40,4)	0,73 [0,33; 1,62]	0,85 [0,54; 1,32]	-7,38 [-26,87; 12,12]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	44	21 (47,7)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg +Metformin	42	22 (52,4)	1,64 [0,65; 4,15]	1,33 [0,80; 2,22]	12,99 [-9,51; 35,48]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	13 (39,4)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 787, 788, 789, 790, 791

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Weder in der Subgruppe der weiblichen noch der männlichen Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin im Vergleich zu Linagliptin 5 mg+Metformin in Bezug auf den Anteil der Patienten, die den Blutdruckzielwert SBP/DBP <140/<90 mmHg erreichten (weiblich: RR: 1,33, 95 %-KI [0,80; 2,22]; männlich: RR: 0,85, 95 %-KI [0,54; 1,32]), wobei die Effekte nicht gleichgerichtet sind.

Insgesamt wird aus diesem Befund keine Effektmodifikation abgeleitet.

Studie 1218.20

Tabelle 4-185: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,645
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=28,538; p=0,241
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,518
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,976
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,875
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,501
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,583
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 470, 419, 474 , 423, 462 ,427, 466		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) für die Studie 1218.20 dargestellt.

4.3.2.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate UE

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-186: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,57
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=5,8 %; p=0,36
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=1,00
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,53
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,68
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,46
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,65
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S: 258–265		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin) und einer Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für die kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-187: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,783
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,485
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,550
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,660
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,672
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,614
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,498
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3477, 2222, 3502, 2255, 3415, 2280, 3450		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1245.28 wurde in keiner Subgruppe ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt Gesamtrate UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und einer Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1275.1

Tabelle 4-188: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,977
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,405
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,739
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,891
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,813
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,828
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,978
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1634, 1131, 1659, 1164, 1572, 1189, 1607,		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-189: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,870
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,749
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=14,470; p=0,311
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,383
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,980
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,933
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=60,782; p=0,078
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S.695, 639, 699, 643, 687, 647, 691		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für die Gesamtrate UE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gesamtrate UE n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	256 (80,5)	0,78 [0,51; 1,20]	0,96 [0,89; 1,04]	-3,30 [-9,41; 2,81]
	Glimepirid+Metformin	284	238 (83,8)			
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	320 (78,0)	0,61 [0,43; 0,88]	0,92 [0,86; 0,98]	-7,10 [-12,33; -1,87]
	Glimepirid+Metformin	431	367 (85,2)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	35 (72,9)	0,15 [0,04; 0,58]	0,77 [0,64; 0,92]	-22,08 [-35,81; -8,36]
	Glimepirid+Metformin	60	57 (95,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 689, 690						

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) wurden höhere Anteile von Patienten mit UE in den Behandlungsgruppen Glimepirid+Metformin für alle Nierenfunktionskategorien gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt (RR: ≥90 ml/min/1,73 m²: 0,96, 95 %-KI [0,90; 1,04]; 60–<90 ml/min/1,73 m²: 0,92, 95 %-KI [0,86; 0,98]; 30–<60 ml/min/1,73 m²: 0,77, 95 %-KI [0,64; 0,92]). Für die Kategorien 60–<90 ml/min/1,73 m² und 30–<60 ml/min/1,73 m² war der Unterschied signifikant. Der Effekt war in der Subgruppe der Nierenfunktion gleichgerichtet.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-191: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,62
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=35,3 %; p=>0,20
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,41
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,80
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,88
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,51
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,38
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 265–272		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da kein Subgruppeneffekt festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Harnwegsinfektionen für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-192: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=33,640; p=0,220
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=39,588; p=0,174
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=6,164; p=0,302
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,909
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,754
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,606
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.6562, 5933, 6577, 5948, 6532, 5963, 6549		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin konnte in der Subgruppe Altersgruppen hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfektionen ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

				Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Altersgruppe						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	28 (14,2)	1,13 [0,64; 2,00]	1,12 [0,68; 1,83]	1,48 [-5,15; 8,10]
	Glimepirid+Metformin	212	27 (12,7)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	46 (11,6)	0,82 [0,54; 1,23]	0,84 [0,58; 1,20]	-2,26 [-6,85; 2,32]
	Glimepirid+Metformin	417	58 (13,9)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	25 (17,2)	2,20 [1,03; 4,71]	1,96 [1,01; 3,82]	8,44 [0,54; 16,34]
	Glimepirid+Metformin	125	11 (8,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	6 (21,4)	0,91 [0,25; 3,29]	0,93 [0,34; 2,52]	-1,65 [-23,86; 20,56]
	Glimepirid+Metformin	26	6 (23,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5925–5932						

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Für die Altersgruppe der 65–<75-Jährigen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin hinsichtlich Harnwegsinfektionen während 104 Wochen festgestellt (RR: 1,96, 95 %-KI [1,01; 3,82]). In den anderen Altersgruppen wurde kein Unterschied festgestellt. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Studie 1275.1

Tabelle 4-194: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

	Subgruppen	**Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen**
Merkmal		**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,00; p=0,983
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,00; p=0,724
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,00; p=0,601
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=37,38; p=0,206
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,00; p=0,538
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,00; p=0,634
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,00; p=0,868
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3027, 2774, 3042, 2789, 2997, 2804, 3014		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Harnwegsinfektionen für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-195: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,892
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=22,085; p=0,278
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,689
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,893
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,537
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,511
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=51,295; p=0,128
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S.1454, 1398, 1458, 1402, 1446, 1406, 1450		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich der aufgetretenen Harnwegsinfektionen ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppe Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für Harnwegsinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegsinfektionen n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	21 (6,6)	1,80 [0,85; 3,82]	1,71 [0,84; 3,47]	2,73 [-0,80; 6,26]
	Glimepirid+Metformin	284	11 (3,9)			
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	21 (5,1)	0,87 [0,48; 1,58]	0,88 [0,50; 1,55]	-0,68 [-3,75; 2,39]
	Glimepirid+Metformin	431	25 (5,8)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	6 (12,5)	4,15 [0,78; 21,96]	3,75 [0,79; 17,75]	9,17 [-1,23; 19,57]
	Glimepirid+Metformin	60	2 (3,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1448, 1449

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) wurden höhere Anteile von Patienten mit Harnwegsinfektionen in den Behandlungsgruppen Glimepirid+Metformin für die Nierenfunktionskategorie 60–<90 ml/min/1,73 m² gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt (RR: 0,88, 95 %-KI [0,50; 1,55]). Für die Kategorie ≥90 ml/min/1,73 m² und 30–<60 ml/min/1,73 m² waren die Anteile von Patienten mit Harnwegsinfektionen in den Behandlungsgruppen mit Linagliptin 5 mg+Metformin erhöht [RR: ≥90 ml/min/1,73 m²: 1,71, 95 %-KI [0,84; 3,47]; 30–<60 ml/min/1,73 m²: 3,75, 95 %-KI [0,79; 17,75]). Der Effekt war bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion nicht gleichgerichtet. Für keine Subgruppe war der Unterschied signifikant.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-197: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,85
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=11,1 %; p=0,34
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=26,7 %; p=0,26
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=37,5 %; p=0,21
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,70
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,78
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,43
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S.272–279		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt Genitalinfektionen ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da kein Subgruppeneffekt festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Genitalinfektionen für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-198: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=10,649; p=0,290
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=25,004; p=0,261
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,499
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,707
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=5,120; p=0,367
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=25,297; p=0,260
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,479
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.6567, 5942, 6586, 5953, 6541, 5972, 6556		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt Genitalinfektionen während 104 Wochen ergab sich in Studien 1245.28 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Genitalinfektionen für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1275.1

Tabelle 4-199: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,387
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,965
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,954
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,546
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,890
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,909
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,655
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3032, 2783, 3051, 2794, 3006, 2813, 3006, 3021		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt Genitalinfektionen war weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf eine Interaktion in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg 25 mg+Metformin für eine der Subgruppen während 52 Wochen vorhanden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Genitalinfektionen für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-200: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,731
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,442
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,402
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=36,234; p=0,211
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,543
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,755
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=54,386; p=0,112
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1523, 1467, 1527, 1471, 1515, 1475, 1519		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich der aufgetretenen Genitalinfektionen ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppe Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für Genitalinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

				Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit Genital-infektionen n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	7 (2,2)	2,16 [0,55; 8,44]	2,08 [0,54; 7,98]	1,14 [-0,86; 3,15]
	Glimepirid+Metformin	284	3 (1,1)			
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	0 (0,0)	n. k.	0,08 [0,01; 1,43]	-1,39 [-2,50; -0,29]
	Glimepirid+Metformin	431	6 (1,4)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	0 (0,0)	n. k.	0,42 [0,02; 9,96]	-1,67 [-4,91; 1,57]
	Glimepirid+Metformin	60	1 (1,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1517, 1518						

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; n. k.: nicht kalkulierbar TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Patienten mit einer Nierenfunktion von 60 bis <90 ml/min/1,73 m² und 30 bis <60 ml/min/1,73 m² zeigten bei der Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin ein geringeres Risiko für Genitalinfektionen gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 60–<90 ml/min/1,73 m²: 0,08; 95 %-KI [0,01; 1,43]; 30–<60 ml/min/1,73 m²: 0,42, 95 %-KI [0,02; 9,96]), wobei dieser Effekt nicht signifikant war. In der Subgruppe ≥90 ml/min/1,73 m² war der Effekt entgegengerichtet (RR: 2,08, 95 %-KI [0,54; 7,98]) und ebenfalls nicht signifikant.

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-202: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für MACE-3 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,80
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,94
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,99
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,93
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,89
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,92
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,99
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 83–90		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen der Risikodifferenz		

In der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 trat in jedem der Studienarme nur ein MACE-3-Ereignis auf. Damit ergab sich für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt. Deshalb werden auch keine weiteren Subgrupenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-203: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für MACE-3 während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
		Behandlungseffekt Empagliflozin 25 mg+Metformin
Merkmal	**Subgruppen**	**vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,450
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=48,226; p=0,122
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,522
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=50,712; p=0,154
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,961
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,802
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,819
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 7258, 6942, 7268, 6948, 7244, 6958, 7252		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für den Endpunkt MACE-3 wurde ein Hinweis auf eine Interaktion in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für die Subgruppen Altersgruppe sowie Baseline-HbA1c während 104 Wochen festgestellt.

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3 während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Altersgruppe						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	1 (0,5)	0,35 [0,04; 3,43]	0,36 [0,04; 3,42]	-0,91 [-2,78; 0,97]
	Glimepirid+Metformin	212	3 (1,4)			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	8 (2,0)	2,22 [0,66; 7,49]	2,11 [0,64; 6,96]	1,07 [-0,61; 2,74]
	Glimepirid+Metformin	417	4 (1,0)			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	1 (0,7)	0,17 [0,02; 1,40]	0,14 [0,02; 1,18]	-4,11 [-8,09; -0,13]
	Glimepirid+Metformin	125	6 (4,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	1 (3,6)	0,41 [0,03; 4,95]	0,46 [0,05; 4,82]	-4,12 [-16,46; 8,21]
	Glimepirid+Metformin	26	2 (7,7)			
Baseline HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	6 (1,0)	0,51 [0,19; 1,37]	0,50 [0,19; 1,34]	-1,01 [-2,41; 0,39]
	Glimepirid+Metformin	589	12 (2,0)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	5 (2,8)	1,80 [0,42; 7,66]	1,76 [0,43; 7,25]	1,19 [-1,78; 4,16]
	Glimepirid+Metformin	191	3 (1,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 6934–6941; S. 6944–6947

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittel logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen, Baseline-HbA1c) waren in Bezug auf die MACE-3-Ereignisse nicht gleichgerichtet.

Bezüglich MACE-3-Ereignisse lag der Effektschätzer in allen Altersgruppen, bis auf die Gruppe der 50–<65-Jährigen (RR: 2,11; 95 %-KI [0,64; 6,96]), zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin. Jedoch war keiner der Effektschätzer signifikant.

Das Auftreten von MACE-3 war bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin versus Glimepirid+Metformin für Patienten mit einem Baseline-HbA1c <8,5 % seltener (RR: 0,50; 95 %-KI [0,19; 1,34]) als für Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % (RR: 1,76; 95 %-KI [0,43; 7,25]), was allerdings statistisch nicht signifikant war.

Studie 1275.1

Tabelle 4-205: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,907
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,988
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,829
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,987
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,995
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,797
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73m²	I^2=0,000; p=0,996
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3347, 3219, 3357, 3225, 3333, 3235, 3341		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich MACE-3-Ereignisse ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf MACE-3-Ereignisse für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-206: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=60,217; p=0,113
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,958
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,653
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,924
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,615
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,913
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,608
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1661, 1605, 1665, 1609, 1653, 1613, 1657		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Im Vergleich zwischen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin konnte hinsichtlich des Auftretens von MACE-3-Ereignissen zwar kein Beleg für, jedoch ein Hinweis auf eine Interaktion in der Subgruppe Geschlecht festgestellt werden.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3[2] n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[3] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Linagliptin 5 mg+Metformin	462	1 (0,2)	0,07 [0,01; 0,53]	0,07 [0,01; 0,55]	-2,76 [-4,35; -1,16]
	Glimepirid+Metformin	471	14 (3,0)			
Weiblich	Linagliptin 5 mg+Metformin	314	2 (0,6)	0,66 [0,11; 4,01]	0,65 [0,11; 3,84]	-0,35 [-1,77; 1,07]
	Glimepirid+Metformin	304	3 (1,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1659, 1660						

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.

3: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bei den männlichen Patienten hinsichtlich MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen festgestellt werden (RR: 0,07, 95 %-KI [0,01; 0,55]). Für die weiblichen Patienten war kein Unterschied zwischen den Behandlungen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin erkennbar (RR: 0,65, 95 %-KI [0,11; 3,84]. Der Effekt war in beiden Gruppen gleichgerichtet.

4.3.2.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-208: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,78
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,86
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,33
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,84
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,53
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,59
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,94
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 286–293		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt. Deshalb werden auch keine weiteren Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-209: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 –TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,571
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=22,430; p=0,276
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=30,774; p=0,228
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,417
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=26,457; p=0,253
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=68,398; p=0,023
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,414
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3487, 2240, 3520, 2265, 3433, 2298, 3464		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

In der Studie 1245.28 wurde kein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt. Es zeigte sich jedoch ein Beleg für eine Interaktion mit der Subgruppe Baseline-BMI.

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	3 (2,3)	0,42 [0,10; 1,71]	0,43 [0,11; 1,67]	-3,07 [-7,96; 1,83]
	Glimepirid+Met-formin	112	6 (5,4)			
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	284	20 (7,0)	2,01 [0,95; 4,28]	1,94 [0,95; 3,98]	3,41 [-0,23; 7,06]
	Glimepirid+Met-formin	303	11 (3,6)			
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	6 (2,8)	0,47 [0,17; 1,25]	0,47 [0,18; 1,23]	-3,11 [-6,93; 0,72]
	Glimepirid+Met-formin	220	13 (5,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	10 (7,4)	2,79 [0,85; 9,12]	2,67 [0,86; 8,30]	4,59 [-0,54; 9,73]
	Glimepirid+Met-formin	145	4 (2,8)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S.2290–2297

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Für keine der Baseline-BMI-Kategorien zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet. Es liegt keine Effektmodifikation vor.

Studie 1275.1

Tabelle 4-211: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,654
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,994
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=37,443; p=0,187
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,509
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,0000; p=0,601
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,472
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,390
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1644, 1149, 1677, 1174, 1590, 1207, 1621		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1275.1 wurde in der Subgruppe Diabetesdauer ein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt. Ein Beleg für eine Interaktion wurde nicht identifiziert.

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Studie 1275.1						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	13	0	n. k.	0,26 [0,01; 5,82]	-10,06 [-32,55; 12,42]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	10	1 (10,0)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	53	2 (3,8)	0,57 [0,09; 3,70]	0,59 [0,10; 3,39]	-2,61 [-11,28; 6,06]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	47	3 (6,4)			
>5–10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	40	5 (12,5)	n. k.	11,81 [0,67; 206,88]	12,28 [1,39; 23,17]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	43	0			
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	2 (5,9)	n. k.	4,71 [0,24; 94,58]	5,63 [-3,87; 15,12]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	32	0			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1669–1672, 1673–1676, 1677

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

In den Subgruppen mit einer Diabetesdauer >5 Jahre gab es in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin aus der Studie 1275.1 häufiger Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE als in der Linagliptin 5 mg+Metformin-Gruppe (>5–10 Jahre: RR: 11,81, 95 %-KI [0,67; 206,88]; >10 Jahre: RR: 4,71, 95 %-KI [0,24; 94,58]) während 52 Wochen, jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse zwischen den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, da es in den Subgruppen mit einer Diabetesdauer von ≤1 Jahr und >1–5 Jahren in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin weniger Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

gab, während in den Subgruppen mit einer Diabetesdauer von >5 Jahren weniger Patienten mit einer Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin die Studie abgebrochen haben. Insgesamt wurde in Bezug auf die Diabetesdauer eine qualitative Effektmodifikation beobachtet, die aufgrund der geringen Ereigniszahlen aber nicht aussagekräftig ist.

Studie 1218.20

Tabelle 4-213: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=9,201; p=0,294
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,992
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=22,287; p=0,276
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,956
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,984
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=38,330; p=0,182
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,790
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h)S. 833, 777, 837, 781, 825, 785, 829		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE ergab sich in Studie 1218.20 ein Hinweis auf eine Interaktion mit der Subgruppe Baseline-BMI für die Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	107	4 (3,7)	0,42 [0,12; 1,43]	0,44 [0,14; 1,40]	-4,86 [-11,60; 1,87]
	Glimepirid+Metformin	93	8 (8,6)			
25– <30 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	289	14 (4,8)	0,36 [0,19; 0,69]	0,40 [0,22; 0,72]	-7,39 [-11,96; -2,81]
	Glimepirid+Metformin	278	34 (12,2)			
30– <35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	244	14 (5,7)	0,64 [0,32; 1,28]	0,66 [0,35; 1,26]	-2,91 [-7,37; 1,55]
	Glimepirid+Metformin	266	23 (8,6)			
≥35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	136	10 (7,4)	1,27 [0,49; 3,34]	1,27 [0,52; 3,12]	1,56 [-4,31; 7,42]
	Glimepirid+Metformin	138	8 (5,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 783, 784						

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bezüglich des Baseline-BMI zeigte sich, dass Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin und niedrigeren Baseline-BMI-Kategorien seltener die Studie aufgrund von UE abbrachen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin, der Unterschied war jedoch nur für die Subgruppe mit Baseline-BMI von 25 bis <30 kg/m² signifikant (RR: BMI <25 kg/m²: 0,44, 95 %-KI [0,14; 1,40]; BMI 25–<30 kg/m²: 0,40, 95 %-KI [0,22; 0,72]; BMI 30–<35 kg/m²: 0,66; 95 %-KI [0,35; 1,26]). Bei Patienten mit Baseline-BMI >35 kg/m² war der Effekt nicht gleichgerichtet und nicht signifikant (RR: BMI ≥35 kg/m²: 1,27, 95 %-KI [0,52; 3,12]). Es liegt eine qualitative Interaktion vor.

4.3.2.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-215: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,46
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,52
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,60
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=9,9 %; p=0,29
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,53
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=13,7 %; p=0,32
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,56
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2015e) S. 293–300		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt SUE ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt. Deshalb werden auch keine weiteren Subgrupenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-216: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,726
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,826
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,445
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=12,054; p=0,286
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,917
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=51,934; p=0,100
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,739
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3492, 2249, 3529, 2270, 3442, 2307, 3471		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1245.28 wurde kein Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt SUE für die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt. Es ergab sich jedoch ein Hinweis auf Interaktion des Endpunkts SUE mit der Subgruppe Baseline-BMI.

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

				Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95% %-KI]**	**Relatives Risiko [95% %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95% %-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Baseline-BMI						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	27 (20,6)	2,36 [1,11; 5,04]	2,10 [1,09; 4,04]	10,79 [1,94; 19,64]
	Glimepirid+Met-formin	112	11 (9,8)			
25–<30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	284	39 (13,7)	1,68 [0,99; 2,85]	1,60 [>1,00; 2,56]	5,15 [0,06; 10,25]
	Glimepirid+Met-formin	303	26 (8,6)			
30–<35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	33 (15,4)	1,41 [0,81; 2,45]	1,26 [0,78; 2,02]	3,15 [-3,35; 9,64]
	Glimepirid+Met-formin	220	27 (12,3)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	20 (14,7)	0,75 [0,40; 1,42]	0,79 [0,47; 1,34]	-3,91 [-12,61; 4,78]
	Glimepirid+Met-formin	145	27 (18,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 2299– 2307

BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Bezüglich der Subgruppe Baseline-BMI zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von SUE während 104 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei Patienten mit einem Baseline-BMI von <25 kg/m² und 25–<30 kg/m² (<25 kg/m²: RR: 2,10, 95 %-KI [1,09; 4,04]; 25–<30 kg/m²: RR: 1,60, 95 %-KI [>1,00; 2,56]). Die Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe hatten mehr SUE als Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe. In der Gruppe mit einem Baseline-BMI von 30–<35 kg/m² war der Effekt gleichgerichtet und nicht signifikant. In der Gruppe mit einem Baseline-BMI von ≥35 kg/m² war der Effekt nicht gleichgerichtet und nicht signifikant. Da keine Subgruppenausprägung von Baseline-BMI eine signifikant niedrigere

Rate an SUE aufweist, lässt sich keine Effektmodifikation der Subgruppe Baseline-BMI für SUE ableiten.

Studie 1275.1

Tabelle 4-218: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,925
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,518
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,508
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=50,817; p=0,154
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,866
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,801
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=20,623; p=0,284
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1649, 1158, 1686, 1179, 1599, 1216, 1628		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1275.1 wurde in der Subgruppe Baseline-HbA1c ein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt SUE für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt.

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin)

				Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1275.1						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 10 mg +Metformin	106	4 (3,8)	0,45 [0,13; 1,53]	0,47 [0,15; 1,50]	-4,31 [-10,79; 2,17]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	99	8 (8,1)			
≥8,5 %	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	2 (5,9)	n. k.	4,86 [0,24; 97,51]	5,67 [-3,77; 15,12]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	0			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1175–1176, 1177–1178, 1179

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Hinsichtlich des Vergleichs zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin ergab sich weder bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c von <8,5 % noch mit einem Baseline-HbA1c von ≥8,5 % ein signifikanter Unterschied in Bezug auf SUE. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet.

Studie 1218.20

Tabelle 4-220: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=38,681; p=0,202
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,476
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,398
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,527
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,650
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,881
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,574
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 902, 846, 906, 850, 894, 854, 898		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zeigte sich in Studie 1218.20 während 52 Wochen weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und den Subgruppen, weshalb nachfolgend auch keine weiteren Subgruppen in Bezug auf diesen Endpunkt für die Studie 1218.20 dargestellt werden.

4.3.2.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-221: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,56
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=38,5 %; p=0,18
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,99
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,86
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,74
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,56
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,46
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S.300–307		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 für das Subgruppenmerkmal Altersgruppen ein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt. Es gab für keine der Subgruppen einen Beleg für einen Subgruppeneffekt.

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52/76 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin		
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risiko-differenz (%) [95 %-KI]
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31						
Woche 52/76 – TS-Population[1]						
Altersgruppe						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	95	5	1,74 [0,40; 7,64]	1,70 [0,41; 7,03]	2 [-4; 7]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	97	3			
50–<65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	198	3	0,35 [0,09; 1,35]	0,36 [0,10; 1,35]	-3 [-6; 1]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	192	8			
65–<75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	51	2	5,98 [0,28; 129,44]	5,61 [0,28; 112,59]	3 [-4; 10]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	57	0			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	13	0	0,16 [0,00; 4,87]	0,21 [0,01; 4,18]	-8 [-32; 16]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	9	1			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 204, S. 302, S. 106

KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Bestätigte Hypoglykämien traten bei der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Empagliflozin 25 mg+Metformin in den betrachteten Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich häufig auf. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet (RR: <50 Jahre: 1,70; 95 %-KI [0,41; 7,03]; 50–<65 Jahre: 0,36; 95 %-KI [0,10; 1,35]; 65–<75 Jahre: 5,61; 95 %-KI [0,28; 112,59]; ≥75 Jahre: 0,21; 95 %-KI [0,01; 4,18]). Bei der Interpretation dieses Befundes ist die geringe Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien in der Gesamtanalyse (Empagliflozin 10 mg+Metformin: n=10; Empagliflozin 25 mg+Metformin: n=12) zu beachten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-223: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=32,249; p=0,224
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,677
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=43,672; p=0,149
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=19,741; p=0,264
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,811
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,964
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=19,743; p=0,288
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4201, 3885, 4211, 3891, 4187, 3901, 4195		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergab sich in Studie 1245.28 für das Subgruppenmerkmal Diabetesdauer ein Hinweis auf ein Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen. Es gab für keine der Subgruppen einen Beleg für ein Interaktion.

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahr	Empagliflozin 25 mg +Metformin	79	2 (2,5)	0,11 [0,02; 0,48]	0,13 [0,03; 0,55]	-16,82 [-25,57; -8,08]
	Glimepirid+Metformin	93	18 (19,4)			
>1–5 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	341	3 (0,9)	0,03 [0,01; 0,10]	0,04 [0,01; 0,13]	-20,25 [-24,73; -15,78]
	Glimepirid+Metformin	336	71 (21,1)			
>5–10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	6 (2,8)	0,08 [0,03; 0,19]	0,10 [0,05; 0,24]	-24,21 [-30,60; -17,82]
	Glimepirid+Metformin	211	57 (27,0)			
>10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	8 (6,1)	0,14 [0,06; 0,32]	0,20 [0,10; 0,41]	-24,61 [-33,28; -15,94]
	Glimepirid+Metformin	140	43 (30,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4203–4210						

TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

Für alle Ausprägungen der Diabetesdauer ergab sich eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien für die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: ≤1 Jahr: 0,13, 95 %-KI [0,03; 0,55]; >1–5 Jahre: 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,13]; >5–10 Jahre: 0,10, 95 %-KI [0,05; 0,24]; >10 Jahre: 0,20, 95 %-KI [0,10; 0,41]).

Studie 1275.1

Tabelle 4-225: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,827
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,964
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,793
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,576
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,0000; p=0,970
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,763
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,873
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1982, 1854, 1992, 1860, 1968, 1870, 1976		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-226: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,406
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,485
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=72,457; p=0,027
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,665
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,421
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,435
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=59,865; p=0,083
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1040, 984, 1044, 988, 1032, 992, 1036		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1218.20 ergab sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppe Diabetesdauer ein Beleg für eine Interaktion. Außerdem wurde in der Subgruppe Nierenfunktion ein Hinweis auf eine Interaktion für bestätigte Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt.

Tabelle 4-227: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Patienten mit bestätigter Hypoglykämie	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤1 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	50	1 (2,0)	0,07 [0,01; 0,52]	0,09 [0,01; 0,67]	-20,03 [-31,30; -8,77]
	Glimepirid+Metformin	59	13 (22,0)			
>1–5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	324	17 (5,2)	0,13 [0,08; 0,23]	0,19 [0,12; 0,31]	-22,51 [-28,14; -16,89]
	Glimepirid+Metformin	299	83 (27,8)			
>5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	402	6 (1,5)	0,04 [0,02; 0,08]	0,05 [0,02; 0,12]	-27,28 [-31,79; -22,78]
	Glimepirid+Metformin	417	120 (28,8)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	10 (3,1)	0,11 [0,05; 0,22]	0,14 [0,07; 0,27]	-19,39 [-24,61; -14,17]
	Glimepirid+Metformin	284	64 (22,5)			
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	10 (2,4)	0,05 [0,03; 0,10]	0,08 [0,04; 0,15]	-28,88 [-33,51; -24,26]
	Glimepirid+Metformin	431	135 (31,3)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	4 (8,3)	0,21 [0,06; 0,72]	0,29 [0,11; 0,82]	-20,00 [-33,83; -6,17]
	Glimepirid+Metformin	60	17 (28,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1042, 1043, 1034, 1035

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich in allen Kategorien der Diabetesdauer (RR: ≤1 Jahr: 0,09, 95 %-KI [0,01; 0,67]; >1–5 Jahre: 0,19, 95 %-KI [0,12; 0,31]; >5 Jahre: 0,05, 95 %-KI [0,02; 0,12]) und der Nierenfunktion (RR: ≥90 ml/min/1,73 m²; 0,14, 95 %-KI [0,07; 0,27]; 60–<90 ml/min/1,73 m²: 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,15]; 30–<60 ml/min/1,73 m²: 0,29, 95 %-KI [0,11; 0,82]) während 52 Wochen ein gleichgerichteter signifikanter Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion waren gleichgerichtet und es lag eine quantitative Interaktion vor, die keine Auswirkung auf das Fazit hat.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-228: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 16 bis Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=51,9 %; p=0,15
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=28,2 %; p=0,25
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,47
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,63
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,67
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,57
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,68
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 307–314		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76 ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 kein Beleg für einen Subgruppeneffekt. Es ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe Geschlecht.

Tabelle 4-229: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin)

			Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien zwischen Woche 16 und 52/76	Behandlungseffekt von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risiko-differenz (%) [95 %-KI]**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31						
Woche 16 bis Woche 52/76 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	206	6	1,98 [0,48; 8,12]	1,94 [0,50; 7,57]	1 [-2; 3]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	187	3			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	151	0	0,28 [0,03; 2,61]	0,29 [0,03; 2,59]	-2 [-4; 1]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	168	3			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 210, 308, 112						

BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

In der Subgruppe der männlichen Patienten traten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin tendenziell mehr bestätigte Hypoglykämie zwischen Woche 16 und 52/76 auf (RR: 1,94, 95 %-KI [0,50; 7,57]), während bei den Frauen tendenziell weniger Ereignisse auftraten (RR: 0,29, 95 %-KI [0,03; 2,59]). Jedoch war keiner der Effekte signifikant. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die geringe Zahl der Ereignisse in der Gesamtgruppe zu berücksichtigen (Empagliflozin 10 mg+Metformin: n=6, Empagliflozin 25 mg+Metformin: n=6).

Studie 1245.28

Tabelle 4-230: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 16 bis Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=78,478; p=0,031
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,799
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=15,617; p=0,314
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=47,240; p=0,169
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,477
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,935
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=40,575; p=0,186
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4883, 4567, 4893, 4573, 4583, 4877		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Ein Beleg für Interaktion ergab sich in Studie 1245.28 für die Subgruppe Geschlecht in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe im Vergleich zur Glimepirid+Metformin-Gruppe hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104. Außerdem ergaben sich Hinweise auf Interaktion in den Subgruppen Baseline-HbA1c und Nierenfunktion.

Tabelle 4-231: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 16 bis Woche 104 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	4 (0,9)	0,04 [0,01; 0,10]	0,05 [0,02; 0,13]	-19,26 [-23,20; -15,32]
	Glimepirid+Metformin	421	85 (20,2)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	9 (2,7)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,09; 0,35]	-12,90 [-17,03; -8,76]
	Glimepirid+Metformin	359	56 (15,6)			
Baseline-HbA1c						
<8,5 %	Empagliflozin 25 mg +Metformin	584	9 (1,5)	0,06 [0,03; 0,13]	0,08 [0,04; 0,15]	-18,49 [-21,88; -15,11]
	Glimepirid+Metformin	589	118 (20,0)			
≥8,5 %	Empagliflozin 25 mg +Metformin	181	4 (2,2)	0,16 [0,06; 0,48]	0,18 [0,07; 0,52]	-9,83 [-14,92; -4,74]
	Glimepirid+Metformin	191	23 (12,0)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min /1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	313	8 (2,6)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,08; 0,35]	-12,54 [-16,84; -8,23]
	Glimepirid+Metformin	318	48 (15,1)			
60–<90 ml/ min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	439	5 (1,1)	0,05 [0,02; 0,12]	0,06 [0,02; 0,14]	-18,63 [-22,49; -14,78]
	Glimepirid+Metformin	440	87 (19,8)			
30–<60 ml/ min/ 1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	13	0 (0)	n. k.	0,13 [0,01; 2,08]	-24,69 [-45,50; -3,88]
	Glimepirid+Metformin	22	6 (27,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4879–4882, S. 4569–4572, S. 4871–4876

KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulerbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.

In allen Subgruppen mit einem Beleg (Geschlecht) oder Hinweis (Baseline-HbA1c, Nierenfunktion) zeigte sich ein gleichgerichteter, weitestgehend signifikanter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind alle gleichgerichtet, so dass nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag. Die fehlende Signifikanz in der Subgruppe von Patienten mit einer eGFR 30–<60 ml/min/1,73 m² kann auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende ableiten.

Studie 1275.1

Tabelle 4-232: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 16 bis Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,902
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,939
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,960
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,987
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,804
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,914
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,844
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.2288, 2160, 2298, 2166, 2274, 2176, 2282		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-233: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 16 bis Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,732
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=44,509; p=0,144
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=39,732; p=0,190
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,548
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,615
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,558
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=41,723; p=0,180
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1178, 1122, 1182, 1126, 1170, 1130, 1174		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

In der Studie 1218.20 ergab sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppen Altersgruppen, Diabetesdauer und Nierenfunktion ein Hinweis auf eine Interaktion.

Tabelle 4-234: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 16 bis Woche 52 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	108	4 (3,7)	0,21 [0,07; 0,66]	0,26 [0,09; 0,75]	-10,72 [-18,35; -3,09]
	Glimepirid+Metformin	104	15 (14,4)			
50–<65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	417	7 (1,7)	0,08 [0,04; 0,17]	0,09 [0,04; 0,20]	-16,11 [-19,99; -12,23]
	Glimepirid+Metformin	416	74 (17,8)			
65–<75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	216	1 (0,5)	0,03 [0,00; 0,19]	0,03 [0,00; 0,21]	-15,16 [-20,00; -10,32]
	Glimepirid+Metformin	224	35 (15,6)			
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	35	1 (2,9)	0,30 [0,02; 4,03]	0,44 [0,04; 4,65]	-3,59 [-13,85; 6,66]
	Glimepirid+Metformin	31	2 (6,5)			
Diabetesdauer						
≤1 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	50	0 (0,0)	n. k.	0,06 [0,00; 1,04]	-15,25 [-24,43; -6,08]
	Glimepirid+Metformin	59	9 (15,3)			
>1–5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	324	9 (2,8)	0,15 [0,07; 0,31]	0,18 [0,09; 0,35]	-12,94 [-17,44; -8,44]
	Glimepirid+Metformin	299	47 (15,7)			
>5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	402	4 (1,0)	0,05 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,16]	-15,79 [-19,51; -12,08]
	Glimepirid+Metformin	417	70 (16,8)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	6 (1,9)	0,12 [0,05; 0,30]	0,14 [0,06; 0,33]	-11,49 [-15,73; -7,26]
	Glimepirid+Metformin	284	38 (13,4)			
60–<90 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	5 (1,2)	0,05 [0,02; 0,13]	0,07 [0,03; 0,16]	-17,34 [-21,16; -13,52]
	Glimepirid+Metformin	431	80 (18,6)			
30–<60 ml/ min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	2 (4,2)	0,24 [0,05; 1,33]	0,31 [0,07; 1,40]	-9,17 [-19,46; 1,13]
	Glimepirid+Metformin	60	8 (13,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1120, 1121, 1180, 1181, 1172, 1173

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

Bezüglich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 lag der Effektschätzer in allen Altersgruppen zugunsten von Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für alle Altersgruppen, ausgenommen die ≥75-jährigen Patienten, signifikant (RR: <50 Jahre: 0,26, 95 %-KI [0,09; 0,75]; 50–<65 Jahre: 0,09, 95 %-KI [0,04; 0,20]; 65–<75 Jahre: 0,03, 95 %-KI [0,00; 0,21]; ≥75 Jahre: 0,44, 95 %-KI [0,04; 4,65]).

Bei der Subgruppenanalyse der Diabetesdauer zeigte sich in allen drei Kategorien gleichgerichtet ein Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin, der in der Gruppe der Patienten mit Diabetesdauer ≤1 Jahr allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant war (RR: ≤1 Jahr: 0,06; 95 %-KI [0,00; 1,04]; >1–5 Jahre: 0,18; 95 %-KI [0,09; 0,35]; >5 Jahre: 0,06; 95 %-KI [0,02; 0,16]).

In allen Subgruppen der Nierenfunktion zeigte sich ein gleichgerichteter weitestgehend signifikanter Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (RR: ≥90 ml/min/1,73 m²: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,33]; 60–<90 ml/min/1,73 m²: 0,07, 95 %-KI [0,03; 0,16]; 30–

<60 ml/min/1,73 m²: 0,31, 95 %-KI [0,07; 1,40]). Lediglich für die Patienten mit einer Nierenfunktion 30–<60 ml/min war der Effekt nicht signifikant.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-235: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=12,5 %; p=0,29
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=31,4 %; p=0,23
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,74
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,65
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,61
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=7,2 %; p=0,36
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,42
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 314–321		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 kein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da kein Subgruppeneffekt für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-236: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,375
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,929
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=31,538; p=0,223
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,990
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,661
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,757
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,491
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5224, 4908, 5234, 4914, 5210, 4924, 5218		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl ergab sich in der Studie 1245.28 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1275.1

Tabelle 4-237: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,827
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,964
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,793
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,576
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,970
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,763
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,873
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2441, 2313, 2451, 2319, 2427, 2329, 2435		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine Subgruppe ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-238: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS- Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,615
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=53,729; p=0,090
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=59,930; p=0,082
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,561
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=38,132; p=0,183
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,549
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=44,128; p=0,167
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1247, 1191, 1251, 1195, 1239, 1199, 1243		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion. Es ergaben sich Hinweise auf Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin und den Subgruppenmerkmalen Altersgruppen, Diabetesdauer, ethnische Herkunft und Nierenfunktion.

Tabelle 4-239: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

			Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl≤ PG≤70 mg/dl	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	108	5 (4,6)	0,30 [0,10; 0,88]	0,34 [0,13; 0,92]	-8,83 [-16,50; -1,17]
	Glimepirid +Metformin	104	14 (13,5)			
50–<65 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	417	6 (1,4)	0,05 [0,02; 0,13]	0,07 [0,03; 0,16]	-18,75 [-22,78; -14,73]
	Glimepirid +Metformin	416	84 (20,2)			
65–<75 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	216	4 (1,9)	0,06 [0,02; 0,18]	0,09 [0,03; 0,23]	-20,02 [-25,73; -14,32]
	Glimepirid +Metformin	224	49 (21,9)			
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	35	0 (0)	n. k.	0,08 [0,01; 1,41]	-16,13 [-29,08; -3,18]
	Glimepirid +Metformin	31	5 (16,1)			
Diabetesdauer						
≤1 Jahr	Linagliptin 5 mg+Metformin	50	0 (0)	n. k.	0,07 [0,00; 1,17]	-13,56 [-22,30; -4,82]
	Glimepirid +Metformin	59	8 (13,6)			
>1–5 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	324	11 (3,4)	0,14 [0,07; 0,27]	0,18 [0,10; 0,33]	-15,67 [-20,54; -10,80]
	Glimepirid +Metformin	299	57 (19,1)			
>5 Jahre	Linagliptin 5 mg+Metformin	402	4 (1,0)	0,04 [0,01; 0,10]	0,05 [0,02; 0,13]	-19,87 [-23,89; -15,85]
	Glimepirid +Metformin	417	87 (20,9)			
Ethnische Herkunft						
Weiß	Linagliptin 5 mg+Metformin	660	11 (1,7)	0,06 [0,03; 0,11]	0,08 [0,04; 0,15]	-18,82 [-22,05; -15,59]
	Glimepirid +Metformin	659	135 (20,5)			
Schwarz/ afro-amerikanisch	Linagliptin 5 mg+Metformin	20	1 (5,0)	0,41 [0,02; 7,21]	0,45 [0,04; 4,55]	-6,11 [-23,49; 11,27]
	Glimepirid +Metformin	18	2 (11,1)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl≤ PG≤70 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt von Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin: Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Asiatisch	Linagliptin 5 mg+Metformin	94	3 (3,2)	0,18 [0,05; 0,64]	0,20 [0,06; 0,68]	-12,43 [-20,52; -4,35]
	Glimepirid +Metformin	96	15 (15,6)			
Andere	Linagliptin 5 mg+Metformin	2	0(0,0)	n. k.	1,00 [0,03; 35,82]	n. k.
	Glimepirid +Metformin	2	0 (0,0)			
Nierenfunktion (eGFR)						
≥90 ml/ min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg+Metformin	318	7 (2,2)	0,13 [0,06; 0,31]	0,16 [0,07; 0,34]	-11,88 [-16,24; -7,53]
	Glimepirid +Metformin	284	40 (14,1)			
60– <90 ml/ min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg+Metformin	410	6 (1,5)	0,04 [0,02; 0,10]	0,06 [0,03; 0,14]	-21,97 [-26,13; -17,81]
	Glimepirid +Metformin	431	101 (23,4)			
30– <60 ml/ min/ 1,73 m²	Linagliptin 5 mg+Metformin	48	2 (4,2)	0,18 [0,04; 0,90]	0,23 [0,05; 0,98]	-14,17 [-25,47; -2,86]
	Glimepirid +Metformin	60	11 (18,3)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1189, 1190, 1249, 1250, 1237, 1238, 1241, 1242

eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; PG: Plasmaglukose; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Baseline-HbA1c und Anzahl vorheriger OAD.

In der Subgruppe Altersgruppen zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen, der für die Risikodifferenz für alle Altersgruppen signifikant war bzw. für das relative Risiko für alle Altersgruppen außer ≥75 Jahre, wobei in dieser Altersgruppe bei einer kleinen Fallzahl in einem Arm keine Ereignisse auftraten (<50 Jahre: RR: 0,34; 95 %-KI [0,13; 0,92]; 50–<65 Jahre: RR: 0,07; 95 %-KI [0,03; 0,16]; 65–<75 Jahre: RR: 0,09; 95 %-KI [0,03; 0,23]; ≥75 Jahre: RR: 0,08; 95 %-KI [0,01; 1,41]).

In der Subgruppe Diabetesdauer zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen, der für die Risikodifferenz auch

für alle Subgruppenausprägungen signifikant war (≤1 Jahr: RR: 0,07; 95 %-KI [0,00; 1,17]; >1–5 Jahre: RR: 0,18; 95 %-KI [0,10; 0,33]; >5 Jahre: RR: 0,05; 95 %-KI [0,02; 0,13]).

In der Subgruppe ethnische Herkunft zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen, der für die Gruppe der Weißen und Asiaten signifikant war (weiß: RR: 0,08; 95 %-KI [0,04; 0,15]; schwarz/afro-amerikanisch: RR: 0,45; 95 %-KI [0,04; 4,55]; asiatisch: RR: 0,20; 95 %-KI [0,06; 0,68]; andere: RR: 1,00; 95 %-KI [0,03; 35,82]).

In der Subgruppe Nierenfunktion zeigte sich ein gleichgerichteter und signifikanter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl während 52 Wochen (≥90 ml/min/1,73 m²: RR: 0,16; 95 %-KI [0,07; 0,34]; 60–<90 ml/min/1,73 m²: RR: 0,06; 95 %-KI [0,03; 0,14]; 30–<60 ml/min/1,73 m²: RR: 0,23; 95 %-KI [0,05; 0,98]).

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

Tabelle 4-240: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Behandlungseffekt Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31		
Woche 52/76 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,77
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,81
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0 %; p=0,96
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,78
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=1,00
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,98
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,94
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 125–132		

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

		Test für Subgruppendifferenzen (I^2-Wert, p-Wert)[2]
Merkmal	**Subgruppen**	**Behandlungseffekt Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**
2: Test für Subgruppendifferenzen der Risikodifferenz		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Subgruppeneffekt.

Da kein Subgruppeneffekt für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-241: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1245.28		
Woche 104 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=71,942; p=0,059
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,940
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=1,055; p=0,387
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,872
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=50,682; p=0,108
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,552
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,882
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5565, 5249, 5275, 5555, 5551, 5265, 5559		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion. Allerdings ergaben sich Hinweise auf Interaktion für die Subgruppen Geschlecht und ethnische Herkunft.

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin)

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
Männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	0 (0)	n. k.	0,01 [0,00; 0,21]	-9,01 [-11,77; -6,24]
	Glimepirid+Metformin	421	38 (9,0)			
Weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	5 (1,5)	0,21 [0,08; 0,56]	0,22 [0,08; 0,56]	-5,46 [-8,40; -2,52]
	Glimepirid+Metformin	359	25 (7,0)			
Ethnische Herkunft						
Weiß	Empagliflozin 25 mg +Metformin	498	2 (0,4)	0,04 [0,01; 0,14]	0,04 [0,01; 0,16]	-10,00 [-12,69; -7,32]
	Glimepirid+Metformin	519	54 (10,4)			
Schwarz/afroamerikanisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	12	0 (0)	n. k.	0,23 [0,01; 5,05]	-12,82 [-39,32; 13,68]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
Asiatisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	254	3 (1,2)	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10; 1,39]	-1,98 [-4,51; 0,55]
	Glimepirid+Metformin	253	8 (3,2)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
				Odds Ratio[2] [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Andere	Empagliflozin 25 mg +Metformin	1	0 (0)	n. k.	n. k.	n. k.
	Glimepirid+Metformin	0	0 (0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5561–5564, S. 5543–5550						
KI: Konfidenzintervall; n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c.						

Für beide Geschlechter zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl (männlich: RR: 0,01; 95 %-KI [0,00; 0,21]; weiblich: RR: 0,22; 95 %-KI [0,08; 0,56]).

Auch für alle Gruppen der ethnischen Herkunft traten bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin weniger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl auf als mit Glimepirid+Metformin, wobei der Effekt nur für die Gruppe der Weißen signifikant war (weiß: RR: 0,04; 95 %-KI [0,01; 0,16]; schwarz/afro-amerikanisch: RR: 0,23; 95 %-KI [0,01; 5,05]; asiatisch: RR: 0,37; 95 %-KI [0,10; 1,39]).

Studie 1275.1

Tabelle 4-243: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin
Studie 1275.1		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,920
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,988
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=1,000
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,989
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,996
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,999
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,996
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2594, 2466, 2604, 2472,2580, 2482, 2588		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine Subgruppe ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-244: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS- Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,641
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,711
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,899
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,812
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,423
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,878
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,385
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1316, 1260, 1320, 1264, 1308, 1268, 1312		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für die Studie 1218.20 dargestellt.

4.3.2.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für die kombinierten Analysen der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und der einzelnen Studien 1245.28, 1275.1 und 1218.20 wie auch später für die Indirekten Vergleiche I und II jeweils 98 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Zahl an aufgetretenen Hinweisen und Belegen für eine Interaktion ist in Tabelle 4-P und Tabelle 4-245 dargestellt.

Tabelle 4-P: Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Heterogenität des Behandlungseffekts für die indirekten Vergleiche

Studie	Vergleich	Anzahl Heterogenitäts-Tests	Anzahl Hinweise auf Heterogenität des Behandlungseffektes	Anzahl Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes
1275.1 und 1245.23/ 1245.31	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin	98	2	0
1245.28	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+ Metformin	98	16	4
1275.1	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+ Metformin	98	6	0
1218.20	Linagliptin 5 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	98	16	3

Durch die große Anzahl an Subgruppenanalysen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 bzw. 0,20 für jeden der Vergleiche mit 5 Belegen und 20 Hinweisen auf Interaktion zu rechnen, ohne dass diese tatsächlich vorliegt (falsch positive Tests). Die Zahl der nach diesen Kriterien identifizierten Interaktionen liegt durchgehend unter diesen Erwartungswerten; zudem müssen diese unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Plausibilität bewertet werden.

Insgesamt wurden aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen der kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie der Studien 1245.28, 1275.1 und 1218.20 keine ergebnisrelevanten Effektmodifikationen abgeleitet. Für den Indirekten Vergleich I wurden vier Belege und kein konsistenter Hinweis auf Interaktionen berücksichtigt. Für den Indirekten Vergleich II wurden drei Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktion berücksichtigt. Auch für die indirekten Vergleiche ergab sich keine ergebnisrelevante Änderung der Effekte.

Tabelle 4-245: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen – Interaktionen bei Studien für indirekte Vergleiche

		Subgruppen						
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	**Baseline-HbA1c**	**Ethnische Herkunft**	**Baseline-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
HbA1c (absolute Änderung)[2]	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	H	B	-	B	-	H	-
	1275.1	-	H	H	H	-	-	-
	1218.20	B	H	-	-	-	H	-
HbA1c <7 % (Responder-Analyse)	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	H	H	-	H	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	B	H	-	-	-	-	-
Gewichtsveränderung	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	H	H	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-
Blutdruckänderung	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-
	1275.1	H	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-
UE	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	H
Harnwegsinfektionen	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	H	-	-	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-

		Subgruppen						
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	**Baseline-HbA1c**	**Ethnische Herkunft**	**Baseline-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
	1218.20	-	-	-	-	-	-	H
Genitalinfektionen	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	H
MACE-3	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	H	-	H	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	H	-	-	-	-	-	-
Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	B	-
	1275.1	-	-	H	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	H	-
SUE	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	H	-
	1275.1	-	-	-	H	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-
Bestätigte Hypoglykämien	1275.1+1245.23/1245.31	-	H	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	H	-	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	B	-	-	-	H
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	1275.1+1245.23/1245.31	H	-	-	-	-	-	-
	1245.28	B	-	-	H	-	-	H
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	H	H	-	-	-	H

		Subgruppen						
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	**Baseline-HbA1c**	**Ethnische Herkunft**	**Baseline-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
Symptomatische Hypoglykämien 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	H	H	-	H	-	H
Symptomatische Hypoglykämien <54 mg/dl	1275.1+1245.23/1245.31	-	-	-	-	-	-	-
	1245.28	H	-	-	-	H	-	-
	1275.1	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-

B: Beleg (p<0,05); BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (p<0,2); HbA1c: Subfraktion "c" des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: p-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

2: p-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

3: Für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 werden Tests auf Subgruppeneffekte des Vergleichs Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1275.1 werden jeweils Interaktionstests des Vergleichs Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1245.28 werden Interaktionstests des Vergleichs Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1218.20 werden Interaktionstests des Vergleichs Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu indirekten Vergleichen

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu einzelnen Studien, die in die indirekten Analysen eingingen, findet sich in Tabelle 4-245.

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28 bzw. Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20 wurde für die Subgruppen durchgeführt, für die entweder ein Hinweis in beiden Vergleichen oder ein Beleg in einem Vergleich vorlag.

4.3.2.1.3.2.9.1 Subgruppenanalysen für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-246: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,74	p=0,064
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,98	p=0,019
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,73	p=0,790
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,96	p=0,027
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,51	p=0,809
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,83	p=0,076
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=3,0 %; p=0,36	p=0,667
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 14–19; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 28, 8, 30, 10, 24, 12, 26			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
2: Test für Subgruppendifferenzen			
3: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion und Region.			

Die Prüfung auf Interaktion einzelner Subgruppen beim Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/76/104 ergab für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Beleg für eine Interaktion in den Subgruppen Altersgruppen und Baseline-HbA1c.

Tabelle 4-247: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52/76/104 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

	Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Subgruppe	**adj. MWD [95 %-KI]**
Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)	
Woche 52/76/104 – FAS (LOCF)-Population[1]	
Altersgruppen	
<50 Jahre	-0,32 [-1,34; 0,70]
50–<65 Jahre	-0,07 [-0,27; 0,13]
65–<75 Jahre	0,18 [-0,19; 0,55]
≥75 Jahre	-
Baseline-HbA1c	
<8,5 %;	0,00 [-0,17; 0,17]
≥8,5 %	-0,23 [-0,62; 0,16]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 1	
adj: Adjustiert; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertdifferenz	
1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).	

Bei den Subgruppenmerkmalen Altersgruppen und Baseline-HbA1c sind die Effektschätzer der Subgruppen in den Kategorien jeweils nicht gleichgerichtet, jedoch sind die Effekte jeweils schwach ausgeprägt und nicht signifikant. Auf eine qualitative Interaktion kann bei beiden Merkmalen nicht geschlossen werden. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtergebnisses für die Merkmale Altersgruppen und Diabetesdauer.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-248: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,885	p=0,019
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	p=0,068	p=0,180
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	p=0,069	p=0,659
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,061	p=0,203
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,526	p=0,497
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	p=0,292	p=0,082
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	p=0,655	p=0,631
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 8, 11, 14, 22, 25, 28, 31; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 69, 51, 71, 53, 65,55, 67,			
BMI: Body-Mass-Index eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: Adjustierte MW/MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse.			

Für den Indirekten Vergleich II ergab sich bezüglich der absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion in der Subgruppe Geschlecht. Damit wird diese Gruppe im indirekten Vergleich im Folgenden betrachtet.

Für die Subgruppe Altersgruppe besteht ein Hinweis auf Interaktion im Indirekten Vergleich II, da sowohl die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin als auch die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Interaktions-p-Wert <0,2 aufweisen.

Tabelle 4-249: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von Baseline bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

Subgruppe	**Indirekter Vergleich II** **Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
	adj. MWD [95 %-KI]
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)	
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]	
Geschlecht	
Männlich	0,05 [-0,26; 0,36]
Weiblich	-0,06 [-0,39; 0,27]
Altersgruppen	
<50 Jahre	-0,16 [-0,62; 0,30]
50–<65 Jahre	0,03 [-0,28; 0,34]
65–<75 Jahre	0,21 [-0,34; 0,76]
≥75 Jahre	-
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2015b) S. 1	
adj: Adjustiert; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MWD: Mittelwertdifferenz 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein Baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die Rescue-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der Rescue-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).	

Da hinsichtlich der absoluten Veränderung im HbA1c für keine der Subgruppen hinsichtlich des Geschlechtes sowie der Altersgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin im indirekten Vergleich mit dem Brückenkomperator Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt werden konnte, lässt sich keine ergebnisrelevante Änderung aus den Ergebnissen schließen.

Ein Effekt des Geschlechts sowie der Altersgruppen der Patienten auf die Wirkung von Empagliflozin 10 mg+Metformin kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7 % im Vergleich zu Baseline

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-250: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,90	I^2=60,415; p=0,112
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,57	I^2=45,760; p=0,137
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=10,5 %; p=0,33	I^2=33,394; p=0,212
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,49	I^2=62,671; p=0,102
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,78	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,42	I^2=7,078; p=0,358
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,84	I^2=0,000; p=0,442
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 231–237; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 438, 132, 448, 138, 424,148, 432			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: Test für Subgruppendifferenzen für relatives Risiko 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Prüfung auf Interaktion einzelner Subgruppen für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52/76/104 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) ergab für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Hinweis auf Interaktion in den Subgruppen Geschlecht, Altersgruppen und Baseline-HbA1c. Da diese Hinweise für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin nicht auftraten, werden diese Subgruppenmerkmale im Indirekten Vergleich I nicht näher betrachtet.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-251: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2, p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs.– Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,942	I^2=91,309; p=0,001
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=28,813, p=0,239	I^2=37,193; p=0,189
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,500	I^2=20,388; p=0,285
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,480	I^2=0,000; p=0,932
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,484	I^2=0,000; p=0,537
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,543	I^2=27,307; p=0,248
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=29,449; p=0,242	I^2=0,000; p=0,435
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 261, 140, 271, 146, 247, 156, 255; (Boehringer Ingelheim 2015h) S.212, 161,216, 165, 204, 169, 208			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.			

		Interaktionstest (I^2, p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
2: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.			

Für die Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7 %) nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) zeigte sich für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion in der Subgruppe Geschlecht. Damit wird diese Subgruppe im indirekten Vergleich im Folgenden betrachtet.

Für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin zeigte sich außerdem einen Hinweis auf Interaktion in der Subgruppe Altersgruppen. Da sich der Hinweis auf Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe für die zweite Studie nicht bestätigen ließ, wird dieses Subgruppenmerkmal im Indirekten Vergleich II nicht näher betrachtet.

Tabelle 4-252: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der Responder-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 % nach 52 Wochen (Patienten mit Baseline-HbA1c ≥7 %) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

Subgruppe	**Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**		
	Odds Ratio [95 %-KI]	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population			
Geschlecht			
Männlich	0,53 [0,23; 1,21]	0,67 [0,37; 1,21]	-14,60 [-31,30; 2,13]
Weiblich	1,21 [0,50; 2,89]	1,13 [0,63; 2,02]	4,17 [-15,40; 23,70]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 6			
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c" des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager			

Subgruppe	Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
behandelt.			

In der Subgruppe der weiblichen Patienten erreichen mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin einen HbA1c-Zielwert von <7 % als in der Behandlungsgruppe Glimepirid+Metformin (RR: 1,13, 95 %-KI [0,63; 2,02]). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. In der männlichen Subgruppe erreichen weniger Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin einen HbA1c-Zielwert von <7 %, allerdings ebenfalls nicht signifikant (RR: 0,67, 95 %-KI [0,37; 1,21]). Das Ergebnis in beiden Subgruppen ist nicht gleichgerichtet und nicht signifikant. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtfazits für die Responderanalyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 %.

4.3.2.1.3.2.9.2 Subgruppenanalyse für Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline)

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-253: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

Merkmal	Subgruppen	Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,67	I^2=35,301; p=0,214
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,72	I^2=0,000; p=0,878
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,63	I^2=0,000; p=0,700
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,76	I^2=7,599; p=0,298
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,42	I^2=48,165; p=0,122

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,78	I^2=64,329; p=0,061
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,93	I^2=0,000; p=0,883
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 237–244; (Boehringer Ingelheim 2014c) S.1038, 804, 1048, 810, 1024, 818, 1032			

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Für die Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Hinweis auf Interaktion in den Subgruppen ethnische Herkunft und Baseline-BMI aus Studie 1245.28. Für den Vergleich aus der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 wurde diesbezüglich weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Subgruppeneffekt beobachtet. Damit werden für den Endpunkt Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich geprüft.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-254: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,955	I^2=0,000; p=0,904
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=30,999; p=0,226	I^2=0,000; p=0,528
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,590	I^2=0,000; p=0,858
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,689	I^2=0,000; p=0,999
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,844	I^2=5,564; p=0,365
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,902	I^2=0,000; p=0,520
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,586	I^2=0,000; p=0,472
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 541, 439, 551, 445, 527, 453, 535; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 342, 294, 346, 298, 334, 302, 338			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für die Responder-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) ergab sich weder in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin noch

für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für eine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI >35 kg/m² bei Baseline) für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.3 Subgruppenanalyse für Responder-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline)

Indirekter Vergleich I: Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-255: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu Baseline) bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,77	I^2=0,000; p=0,937
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,74	I^2=0,000; p=0,986
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=10,1 %; p=0,33	I^2=0,000; p=0,633
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,55	I^2=0,000; p=0,465
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,72	I^2=0,000; p=0,784
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,62	I^2=1,126; p=0,386
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,59	I^2=0,000; p=0,512

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S 244–251; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 1570, 1329, 1580, 1335, 1556, 1345, 1564

BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos

3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.

Die Interaktions p-Werte sämtlicher Subgruppen für die Responder-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline bis zur jeweiligen Woche ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Beleg für oder einen Hinweis auf Interaktion.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin mg+Metformin)

Tabelle 4-256: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Responder-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=41,920; p=0,190	I^2=0,000; p=0,645
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,659	I^2=28,538; p=0,241
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,796	I^2=0,000; p=0,518
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,485	I^2=0,000; p=0,976
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,652	I^2=0,000; p=0,875
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,414	I^2=0,000; p=0,501
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,553	I^2=0,000; p=0,583
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 791, 691,801, 697, 777, 707, 785; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 470, 419, 474 , 423, 462 ,427, 466			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-Completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF-H : Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-Completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für die Responder-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) ergab sich weder in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin noch in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für eine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion oder ein Hinweis auf eine Interaktion in beiden Vergleichen.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug eine Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate UE

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-257: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,57	I^2=0,000; p=0,783
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=5,8 %; p=0,36	I^2=0,000; p=0,485
Diabetesdauer	≤1; >1 – 5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=1,00	I^2=0,000; p=0,550
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,53	I^2=0,000; p=0,660
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,68	I^2=0,000; p=0,672
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,46	I^2=0,000; p=0,614
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,65	I^2=0,000; p=0,498
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S: 258–265; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3477, 2222, 3502,. 2255, 3415, 2280, 3450			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen sieben Merkmalen für die Gesamtrate UE während 52/76/104 ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Beleg für oder einen Hinweis auf eine Interaktion.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-258: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,977	I^2=0,000; p=0,870
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,405	I^2=0,000; p=0,749
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,739	I^2=14,470; p=0,311
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,891	I^2=0,000; p=0,383
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,813	I^2=0,000; p=0,980
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,828	I^2=0,000; p=0,933
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,978	I^2=60,782; p=0,078
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1634, 1131, 1659,1164, 1572, 1189, 1607; (Boehringer Ingelheim 2015h) S.695, 639, 699, 643, 687, 647, 691			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE ein Beleg für eine Interaktion oder ein Hinweis in beiden Vergleichen festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Indirekter Vergleich I: Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-259: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,62	I^2=33,640; p=0,220
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=35,3 %; p=0,20	I^2=39,588; p=0,174
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,41	I^2=0,000; p=0,896
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,80	I^2=6,164; p=0,302
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,88	I^2=0,000; p=0,909
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,51	I^2=0,000; p=0,754
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,38	I^2=0,000; p=0,606
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 265–272; (Boehringer Ingelheim 2014c) S.6562, 5933, 6577, 5948, 6532, 5963, 6549,			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen sieben Merkmalen für Harnwegsinfektionen bis zur jeweiligen Woche ergaben in keiner Behandlungsgruppe, mit Ausnahme der Altersgruppen bei Studie 1245.28, einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine Interaktion. Da der Hinweis nur in Studie 1245.28 zu beobachten war, wird keine weitere Subgruppenanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-260: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,00; p=0,983	I^2=0,000; p=0,892
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,00; p=0,724	I^2=22,085; p=0,278
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,00; p=0,601	I^2=0,000; p=0,689
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5% %	I^2=37,38; p=0,206	I^2=0,000; p=0,893
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,00; p=0,538	I^2=0,000; p=0,537
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,00; p=0,634	I^2=0,000; p=0,511
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,00; p=0,868	I^2=51,295; p=0,128
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3027, 2774, 3042, 2789, 2997, 2804, 3014; (Boehringer Ingelheim 2015h) S.1454, 1398, 1458, 1402, 1446, 1406, 1450			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Harnwegsinfektionen ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich Harnwegsinfektionen sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Harnwegsinfektionen für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-261: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,85	I^2=10,649; p=0,290
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=11,1 %; p=0,34	I^2=25,004; p=0,261
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=26,7 %; p=0,26	I^2=0,000; p=0,499
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=37,5 %; p=0,21	I^2=0,000; p=0,707
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,70	I^2=5,120; p=0,367
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,78	I^2=25,297; p=0,260
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,43	I^2=0,000; p=0,479
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 272–279; (Boehringer Ingelheim 2014c) S.6567, 5942, 6586, 5953, 6541, 5972, 6556			

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set			
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos			
3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen sieben Merkmalen für Genitalinfektionen während 52/76/104 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine Interaktion. Da keine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe festgestellt wurde, wird keine weitere Subgruppenanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-262: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,387	I^2=0,000; p=0,731
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,965	I^2=0,000; p=0,442
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,954	I^2=0,000; p=0,402
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,546	I^2=36,234; p=0,211
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,890	I^2=0,000; p=0,543
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,909	I^2=0,000; p=0,755

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,655	I^2=54,386; p=0,112
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3032, 2783, 3051, 2794, 3006, 2813, 3006, 3021; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1523, 1467, 1527, 1471, 1515, 14751519			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Genitalinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich Genitalinfektionen sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Genitalinfektionen für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-263: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,80	I^2=0,000; p=0,450
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,94	I^2=48,226; p=0,122
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,99	I^2=0,000; p=0,522
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,93	I^2=50,712; p=0,154
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,89	I^2=0,000; p=0,961
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,92	I^2=0,000; p=0,802
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,99	I^2=0,000; p=0,819
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 83–90; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 7258, 6942, 7268, 6948, 7244, 6958, 7244, 7252			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen der Risikodifferenz 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen sieben Merkmalen für MACE-3-Ereignisse während 52/76/104 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe, mit Ausnahme der Altersgruppen und des Baseline-HbA1c in Studie 1245.28, einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine Interaktion. Da die Hinweise nur in Studie 1245.28 zu beobachten waren, wird keine weitere Subgruppenanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-264: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,907	I^2=60,217; p=0,113
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,988	I^2=0,000; p=0,958
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,829	I^2=0,000; p=0,653
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,987	I^2=0,000; p=0,924
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,995	I^2=0,000; p=0,615
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,798	I^2=0,000; p=0,913
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,996	I^2=0,000; p=0,608
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 3347, 3219, 3357, 3225, 3333, 3235, 3341; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1661, 1605, 1665, 1609, 1653, 1613, 1657			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich MACE-3-Ereignisse zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich MACE-3-Ereignisse sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Sub-

gruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die MACE-3-Ereignisse für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.5 Subgruppenanalyse für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-265: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,78	I^2=0,000; p=0,571
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,86	I^2=22,430; p=0,276
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,33	I^2=30,774; p=0,228
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,84	I^2=0,000; p=0,417
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,53	I^2=26,457; p=0,253
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,59	I^2=68,398; p=0,023
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,94	I^2=0,000; p=0,414
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 287–293; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3487, 2240, 3520, 2265, 3433, 2298, 3464			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität			

Hinsichtlich des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von UE ergab sich für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion in der Subgruppe Baseline-BMI. Die Subgruppen des Baseline-BMI wurden auf Effektunterschiede im indirekten Vergleich geprüft.

Tabelle 4-266: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52/76/104 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**Odds Ratio [95 %-KI]**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)[2]				
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]				
Baseline-BMI				
<25 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,80 [0,00; 733,4]	0,80 [0,00; 366,5]	-0,07 [-8,61; 8,47]
25– <30 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	4,10 [0,00; 167E3]	3,80 [0,00; 45389]	6,41 [-2,84; 15,66]
30– ≤35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,48 [0,05; 5,16]	0,50 [0,05; 4,58]	-3,11 [-9,80; 3,59]
>35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,95 [0,19; 4,82]	0,99 [0,20; 4,79]	-0,41 [-9,91; 9,10]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) S. 34				
BMI: Body-Mass-Index; n .k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

Die Effektschätzer der Subgruppe Baseline-BMI sind partiell entgegengerichtet und darüber hinaus nicht signifikant. Die geringen Fallzahlen bei diesem Endpunkt (n=3 bis 20 bei N=112 bis 303 für alle Behandlungsarme, siehe Tabelle 4-210) lassen keine verlässliche Aussage bzgl. eines Effekts zu. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-267: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,654	I^2=9,201; p=0,294
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,994	I^2=0,000; p=0,992
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=37,443; p=0,187	I^2=22,287; p=0,276
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,509	I^2=0,000; p=0,956
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,0000; p=0,601	I^2=0,000; p=0,984
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,472	I^2=38,330; p=0,182
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,390	I^2=0,000; p=0,790
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1644, 1149, 1677, 1174, 1590, 1207, 1621; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 833, 777, 837, 781, 825, 785, 829			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von UE sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.6 Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-268: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,46	I^2=0,000; p=0,726
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,52	I^2=0,000; p=0,826
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,60	I^2=0,000; p=0,445
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=9,9 %; p=0,29	I^2=12,054; p=0,286
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,53	I^2=0,000; p=0,917
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=13,7 %; p=0,32	I^2=51,934; p=0,100
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,56	I^2=0,000; p=0,739
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 293–300; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3492, 2249, 3529, 2270, 3442, 2307, 3471			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich SUE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich SUE sowohl in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die SUE für den Indirekten Vergleich I dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-269: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,925	I^2=38,681; p=0,202
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,518	I^2=0,000; p=0,476
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,508	I^2=0,000; p=0,398
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=50,817; p=0,154	I^2=0,000; p=0,527
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,866	I^2=0,000; p=0,650
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,801	I^2=0,000; p=0,881
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=20,623; p=0,284	I^2=0,000; p=0,574
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1649, 1158, 1686, 1179, 1599, 1216, 1628; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 902, 846, 906, 850, 894, 854, 898			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set			

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
2: p-Wert berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich SUE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich SUE sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die SUE für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-270: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,56	I^2=32,249; p=0,224
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=38,5 %; p=0,18	I^2=0,000; p=0,677
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,99	I^2=43,672; p=0,149
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,86	I^2=19,741; p=0,264
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,74	I^2=0,000; p=0,811
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30– <35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,56	I^2=0,000; p=0,964
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,46	I^2=19,743; p=0,288
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 301–307; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4201, 3885, 4211, 3891, 4187, 3901, 4195			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen sieben Merkmalen für bestätigte Hypoglykämien bis zur jeweiligen Woche ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Beleg für Interaktion in einer der Studien.

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien sowohl in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien für den Indirekten Vergleich I dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-271: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,827	I^2=0,000; p=0,406
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,964	I^2=0,000; p=0,485
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,793	I^2=72,457; p=0,027
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,576	I^2=0,000; p=0,665
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,0000; p=0,970	I^2=0,000; p=0,421
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,763	I^2=0,000; p=0,435
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,873	I^2=59,865; p=0,083
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1982, 1854, 1992, 1860, 1968, 1870, 1976; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1040, 984, 1044, 988, 1032, 992, 1036			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Indirekten Vergleich II zeigte sich hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien während 52 Wochen ein Beleg für Interaktion in der Subgruppe Diabetesdauer für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Außerdem zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion in den Subgruppen Nierenfunktion für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin, wobei sich dieser Hinweis für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin nicht bestätigte.

Damit wird im Folgenden die Subgruppe Diabetesdauer für den Indirekten Vergleich II auf vorliegende Signifikanz untersucht.

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

Subgruppe	Behandlungsgruppe	Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
		Odds Ratio [95 %-KI]	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Risikodifferenz (%) [95 %-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)				
Woche 52 – TS-Population[1]				
Diabetesdauer				
≤1 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n. k.	n. k.	-12,30 [-30,70; 6,01]
>1–5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,13 [0,01; 2,21]	0,17 [0,01; 2,73]	-22,80 [-30,60; -14,90]
>5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n. k.	n. k.	-30,00 [-35,70; -24,20]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b) S. 33–34				

n. k.: nicht kalkulierbar; TS: Treated Set

1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Aufgrund der geringen Ereignisanzahlen in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin konnten lediglich für die Subgruppe mit einer Diabetesdauer von >1 bis 5 Jahren alle Effektschätzer (OR, RR, RD) ermittelt werden. Der Vergleich zwischen den Behandlungen zeigt, dass Patienten in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin weniger an bestätigten Hypoglykämien litten als Patienten der Behandlungsgruppe Glimepirid+Metformin.

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in fast allen Diabetesdauerkategorien für die Risikodifferenz bestätigt. In der Patientengruppe mit Diabetesdauer ≤1 Jahr war der Effekt aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-273: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 16 bis Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=51,9 %; p=0,15	I^2=78,478; p=0,031
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=28,2 %; p=0,25	I^2=0,000; p=0,799
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,47	I^2=15,617; p=0,314
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,63	I^2=47,240; p=0,169
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,67	I^2=0,000; p=0,477
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,57	I^2=0,000; p=0,935
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,68	I^2=40,575; p=0,186
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 308–314; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 4883, 4567, 4893, 4573, 4583, 4877			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set; NCF: Non-Completers Considered Failure 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin in der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion. Es ergaben sich keine Hinweise auf Interaktion in beiden Vergleichen.

Im Folgenden wird die Subgruppe Geschlecht für den Indirekten Vergleich I auf vorliegende Signifikanz untersucht.

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und der jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

Subgruppe	Behandlungsgruppe	Indirekter Vergleich Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
		Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)				
Woche 16 bis Woche 52/76/104 – TS-Population[1]				
Geschlecht				
Männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,07 [0,00; 3,81]	0,09 [0,00; 3,50]	-18,30 [-22,90; -13,60]
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,04 [0,01; 0,18]	0,05 [0,01; 0,21]	-14,90 [-19,70; -10,10]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015a) 41				
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in beiden Kategorien des Geschlechts bestätigt. Allerdings war der Effekt für die Männer nur für die Risikodifferenz signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-275: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 16 bis Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,902	I^2=0,000; p=0,732
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,939	I^2=44,509; p=0,144
Diabetesdauer	≤1; >1 – 5; >5 – 10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,960	I^2=39,732; p=0,190
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,987	I^2=0,000; p=0,548
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,804	I^2=0,000; p=0,615
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,914	I^2=0,000; p=0,558
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,844	I^2=41,723; p=0,180
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S.2288, 2160, 2298, 2166, 2274, 2176, 2282; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1178, 1122, 1182, 1126, 1170, 1130, 1174			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden, es ergab sich lediglich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Altersgruppen, Diabetesdauer und Nierenfunktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-276: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Met–formin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=12,5 %; p=0,29	I^2=0,000; p=0,375
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=31,4 %; p=0,23	I^2=0,000; p=0,929
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1 – 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,74	I^2=31,538; p=0,223
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,65	I^2=0,000; p=0,990
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=0,61	I^2=0,000; p=0,661
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=7,2 %; p=0,36	I^2=0,000; p=0,757
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,42	I^2=0,000; p=0,491
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 315–321; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5224, 4908, 5234, 4914, 5210, 4924, 5218			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen des relativen Risikos 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl für den Indirekten Vergleich I dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-277: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,827	I^2=0,000; p=0,615
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,964	I^2=53,729; p=0,090
Diabetesdauer	≤1; >1 – 5; >5 – 10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=0,793	I^2=59,930; p=0,082
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,576	I^2=0,000; p=0,561
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,970	I^2=38,132; p=0,183
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,763	I^2=0,000; p=0,549
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,873	I^2=44,128; p=0,167
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2441, 2313, 2451, 2319,2427, 2329, 2435; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 1247, 1191, 1251, 1195, 1239, 1199, 1243			

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set			
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl im Indirekten Vergleich II ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Auftretens symptomatischer Hypoglykämien mit einem 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden, lediglich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppen, Diabetesdauer, ethnische Herkunft und Nierenfunktion ergab sich ein Hinweis auf Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Indirekter Vergleich I: Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-278: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis zur jeweiligen Woche aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Test auf Subgruppeneffekt[2] bzw. Interaktionstest (I^2; p-Wert[3]) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. Studie 1245.28			
Woche 52/76/104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0 %; p=0,77	I^2=71,942; p=0,059
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0 %; p=0,81	I^2=0,000; p=0,940
Diabetesdauer	≤1; >1 – 5; >5 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0 %; p=0,96	I^2=1,055; p=0,387
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0 %; p=0,78	I^2=0,000; p=0,872
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0 %; p=1,00	I^2=50,682; p=0,108
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0 %; p=0,98	I^2=0,000; p=0,552
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0 %; p=0,94	I^2=0,000; p=0,882
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 125–132; (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 5565, 5249, 5255, 5575, 5551, 5265, 5559			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Test für Subgruppendifferenzen der Risikodifferenz 3: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

Für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden, lediglich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und ethnische Herkunft ergab sich ein Hinweis auf Interaktion.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl für den Indirekten Vergleich I dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-279: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin**	**Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,920	I^2=0,000; p=0,641
Altersgruppen	<50; 50–<65; 65–<75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,988	I^2=0,000; p=0,711
Diabetesdauer	≤1; >1–5; >5–10; >10 Jahre bzw. ≤1; >1–5; >5 Jahre	I^2=0,000; p=1,000	I^2=0,000; p=0,899
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	I^2=0,000; p=0,989	I^2=0,000; p=0,812
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,996	I^2=0,000; p=0,423
Baseline-BMI	<25; 25–<30; 30–<35; ≥35 kg/m²	I^2=0,000; p=0,999	I^2=0,000; p=0,878
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60–<90; 30–<60 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,996	I^2=0,000; p=0,385
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 2594, 2466, 2604, 2472,2580, 2482, 2588; (Boehringer Ingelheim 2015h)S. 1316, 1260, 1320, 1264, 1308, 1268, 1312			
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q-Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl im Indirekten Vergleich II ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion.

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Auftretens symptomatischer Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für den Indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus den indirekten Vergleichen

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen wurde durchgeführt, wenn entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie des jeweiligen indirekten Vergleichs vorlag.

Insgesamt wurden für den Indirekten Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 vs. 1245.28 vier Belege für und kein konsistenter Hinweis auf Interaktion festgestellt. Die entsprechenden Subgruppen wurden dargestellt (Tabelle 4-280). Für den Endpunkt absolute Veränderung des HbA1c sind in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufgetreten, wobei auch das Gesamtergebnis nicht signifikant war. Damit ergeben sich keine relevanten Änderungen des Gesamtergebnisses.

Ein weiterer Beleg für eine Interaktion fand sich in der Subgruppe Baseline-BMI des Endpunkts Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE. Die Effektschätzer der Subgruppe Baseline-BMI sind entgegengerichtet, aber nicht signifikant. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Ein vierter Beleg fand sich in der Subgruppe Geschlecht des Endpunkts bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16. In der Subgruppenanalyse bestätigte sich der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in beiden Geschlechtskategorien. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Für den Indirekten Vergleich II der Studien 1275.1 und 1218.20 wurden drei Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktion festgestellt. Ein Beleg für eine Interaktion wurde in der Subgruppe Geschlecht und ein konsistenter Hinweis in der Subgruppe Alter des Endpunkts absolute Veränderung des HbA1c ermittelt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin war nicht signifikant,

so dass kein Effekt des Geschlechts und der Altersgruppen auf die Wirkung von Empagliflozin 10 mg+Metformin aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden kann.

Ein weiterer Beleg für eine Interaktion wurde in der Subgruppe Geschlecht der HbA1c-Responderanalyse festgestellt. Das Ergebnis in beiden Subgruppen ist jedoch nicht gleichgerichtet und nicht signifikant. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtfazits für die Responderanalyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7 %.

Ein dritter Beleg für eine Interaktion wurde in der Subgruppe Diabetesdauer des Endpunkts bestätigte Hypoglykämien festgestellt. In fast allen Diabetesdauerkategorien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin für die Risikodifferenz bestätigt. Eine relevante Änderung des Gesamtergebnisses lässt sich daraus nicht ableiten.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppen in den indirekten Vergleichen für keinen Endpunkt eine ergebnisrelevante Effektmodifikation.

Tabelle 4-280: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleiche – Interaktionen bei indirekten Vergleichen

		Subgruppen						
Endpunkt[1]	**Indirekter Vergleich[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetesdauer**	**Baseline-HbA1c**	**Ethnische Herkunft**	**Baseline-BMI**	**Nierenfunktion (eGFR)**
HbA1c (absolute Änderung)[2]	I	-/H	-/B	-/-	-/B	-/-	-/H	-/-
	II	-/B	H/H	H/-	H/-	-/-	-/H	-/-
HbA1c (Responder-Analyse)	I	-/H	-/H	-/-	-/H	-/-	-/-	-/-
	II	-/B	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Gewichtsveränderung	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H	-/H	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Blutdruckänderung	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
UE	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
Harnwegsinfektionen	I	-/-	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
Genitalinfektionen	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
MACE-3	I	-/-	-/H	-/-	-/H	-/-	-/-	-/-
	II	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/B	-/-
	II	-/-	-/-	H/-	-/-	-/-	-/H	-/-
SUE	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	H/-	-/-	-/-	-/-
Bestätigte Hypoglykämien	I	-/-	H/-	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/B	-/-	-/-	-/-	-/H

		Subgruppen						
Endpunkt[1]	**Indirekter Vergleich[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetesdauer**	**Baseline-HbA1c**	**Ethnische Herkunft**	**Baseline-BMI**	**Nierenfunktion (eGFR)**
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	I	H/B	-/-	-/-	-/H	-/-	-/-	-/H
	II	-/-	-/H	-/H	-/-	-/-	-/-	-/H
Symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/H	-/H	-/-	-/H	-/-	-/H
Symptomatische Hypoglykämien <54 mg/dl	I	-/H	-/-	-/-	-/-	-/H	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

B: Beleg (p<0,05); BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (p<0,2); HbA1c: Subfraktion "c" des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: p-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane's Q-Test für Heterogenität.

2: p-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

3: Für den Indirekten Vergleich I werden für die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 Tests auf Subgruppeneffekte des Vergleichs Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg dargestellt und für die Studie 1245.28 die Interaktionstests dargestellt.

Für den Indirekten Vergleich II werden jeweils die Interaktionstests der Studien 1275.1/1218.20 dargestellt.

Ergebnisse der Subgruppen für die indirekten Vergleiche wurden dargestellt, sobald in beiden Studien mindestens ein Hinweis auf eine Interaktion oder in einer Studie ein Beleg für eine Interaktion vorlag.

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-281: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-283: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

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 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 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-284: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg/Metformin wurden vier indirekte Vergleiche durchgeführt, von denen zwei im vorliegenden Modul 4 ausführlich dargestellt wurden. Für die indirekten Vergleiche wurden die Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 in einer kombinierten Analyse sowie die drei Studien 1218.20, 1245.28 und 1275.1 eingeschlossen.

Die Studie 1218.20 ist eine randomisierte, doppelblinde aktivkontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen bei Patienten, deren Blutzucker trotz Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 Wochen mit Glimepirid+Metformin. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin über insgesamt 76 Wochen.

Im Indirekten Vergleich I wurde in der Hauptanalyse die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 (52 Wochen) und 1245.23/1245.31 (76 Wochen) der Studie 1245.28 (104 Wochen) gegenübergestellt. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Daten aller beteiligten Studien bei

52 Wochen ausgewertet, deren Ergebnisse dem Modul 5 entnommen werden können (Boehringer Ingelheim 2016a).

Der Indirekte Vergleich II der Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20 wurde in der Hauptanalyse mit identischen Studiendauern von 52 Wochen durchgeführt, in der Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der Studie 1218.20 bei 104 Wochen betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse können Modul 5 entnommen werden (Boehringer Ingelheim 2016b).

Die Ergebnisse der weiteren indirekten Vergleiche können ebenfalls Modul 5 entnommen werden (Boehringer Ingelheim 2015c, 2015d, 2016c).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte für die Zusatznutzenbewertung dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-285). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Diskussion je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin 10 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zur ZVT Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-285: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkten aus indirekten Vergleichen

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	
	Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin)[1]	**Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator Linagliptin 10 mg+Metformin)[2]**
Veränderung im HbA1c		
Absolute Veränderung von Baseline bis zur betrachteten Woche	MWD: 10 mg: -0,05 [-0,23; 0,13]	MWD: 10 mg: 0,01 [-0,22; 0,24]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7 %	RR: 10 mg: 0,91 [0,68; 1,22]	RR: 10 mg: 0,82 [0,55; 1,25]
Gewichtsveränderung		
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und <35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI ≥35 kg/m² bei Baseline)	RR: 10 mg: 13,96 [6,30; 30,93]	RR: 10 mg: 17,59 [6,05; 51,14]
Blutdruckänderung		
SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline)	RR: 10 mg: 1,79 [0,90; 3,59]	RR: 10 mg: 0,91 [0,63; 1,30]
UE		
Anteil der Patienten mit UE	RR: 10 mg: 1,04 [0,85; 1,28]	RR: 10 mg: 0,92 [0,78; 1,08]
Harnwegsinfektionen	RR: 10 mg: 1,14 [0,66; 2,00]	RR: 10 mg: 0,95 [0,45; 1,99]
Genitalinfektionen	RR: 10 mg: 4,80 [2,40; 9,60]	RR: 10 mg: 2,42 [0,50; 11,73]

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	
	Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin)[1]	**Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator Linagliptin 10 mg+Metformin)[2]**
MACE-3[3]	RR: 10 mg: 0,75 [0,01; 89,29]	RR: 10 mg: 0,17 [0,01; 3,41]
Anteil der Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	RR: 10 mg: 1,31 [0,18; 9,55]	RR: 10 mg: 1,22 [0,36; 4,09]
Anteil der Patienten mit SUE	RR: 10 mg: 1,17 [0,66; 2,09]	RR: 10 mg: 0,61 [0,21; 1,76]
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	RR: 10 mg: 0,09 [0,03; 0,23]	RR: 10 mg: 0,07 [0,01; 0,43]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	RD: 10 mg: -16,40 [-20,20; -12,60]	RD: 10 mg: -16,10 [-19,50; -12,60]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	RD: 10 mg: -17,50 [-21,10; -14,00]	RD: 10 mg: -18,50 [-22,90; -14,20]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bis Woche 52/76/104	RD: 10 mg: -7,42 [-9,66; -5,19]	RD: 10 mg: -8,13 [-10,10; -6,12]

BMI: Body-Mass-Index; DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: nach/bis/während während 52/76/104 Wochen

2: nach/bis/während 52 Wochen

3: MACE-3: Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

Empagliflozin 10 mg+Metformin ist in beiden indirekten Vergleichen konsistent vergleichbar mit Glimepirid+Metformin hinsichtlich Veränderungen im HbA1c. Gleichzeitig können etwa 14-mal (Indirekter Vergleich I) bzw. 18-mal (Indirekter Vergleich II) so viele übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin ihr Gewicht klinisch relevant um >5 % (Baseline-BMI >27 und <35 kg/m²) bzw. >10 % (Baseline-BMI ≥35 kg/m²) reduzieren wie mit Glimepirid+Metformin. Für den Endpunkt Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline) zeigten sich in den Indirekten Vergleichen I und II keine Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin.

In Bezug auf die Sicherheit treten unter Empagliflozin+Metformin keine Unterschiede zu Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, SUE und kardiovaskulärer MACE-3-Ereignisse.

Der Indirekte Vergleich I zeigt desweiteren eine signifikant höhere Rate an Genitalinfektionen für Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin während 52/76/104 Wochen. Anders als im Indirekten Vergleich I zeigt der Indirekte Vergleich II bezüglich Genitalinfektionen keinen signifikanten Unterschied zu Glimepirid+Metformin.

In beiden indirekten Vergleichen ist das Risiko für bestätigte Hypoglykämien für Empagliflozin 10 mg+Metformin erheblich geringer als für Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-285). Dies trifft auch für bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16, symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl zu.

Tabelle 4-286: Übersicht der hypoglykämischen Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

	Studie 1245.28 (+Metformin)		**Studie 1218.20 (+Metformin)**		**Studie 1275.1 (+Metformin)**			**Studie 1245.23/1245.31 (+Metformin)**	
	Empagliflo-zin 25 mg	Glimepirid	Linagliptin 5 mg	Glimepirid	Empagliflo-zin 10 mg	Empagliflo-zin 25 mg	Linagliptin 5 mg	Empagliflo-zin 10 mg	Empagliflo-zin 25 mg
N	765	780	776	775	140	141	132	217	214
Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	19	189	24	216	2	5	3	8	7
Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	13	141	13	126	0	2	2	6	4
Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien (54≤ PG ≤70 mg/dl)	12	149	15	152	2	3	3	5	5
Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)	5	63	3	66	0	0	0	2	1
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c) S. 3873, 4555, 4896, 5237; (Boehringer Ingelheim 2015h) S. 978, 1116, 1185, 1254; (Boehringer Ingelheim 2014e) S. 1842, 2148, 2301, 2454; (Boehringer Ingelheim 2015e) S. 2064, 2416, 2592, 2768									
PG: Plasmaglukose									

Ein indirekter Vergleich zwischen Subgruppen wurde durchgeführt, wenn entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie des jeweiligen indirekten Vergleichs vorlag.

Insgesamt wurden für den Indirekten Vergleich I über die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 sowie 1245.23/1245.31 und Studie 1245.28 vier Belege für Interaktionen berücksichtigt und die entsprechenden Subgruppen dargestellt (Tabelle 4-280:). Es gab keine konsistenten Hinweise auf Interaktionen. Für den Endpunkt absolute Veränderung des HbA1c (zwei Belege) sind in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufgetreten, wobei auch das Gesamtergebnis nicht signikant war. Damit ergeben sich keine relevanten Änderungen des Gesamtergebnisses. Auch für den Endpunkt Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE sind in der Subgruppe Baseline-BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufgetreten, wobei auch das Gesamtergebnis nicht signikant war. Damit ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses. Der vierte Beleg für Interaktion fand sich bei der Subgruppe Geschlecht des Endpunkts bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16. In der Subgruppenanalyse bestätigt sich der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in beiden Subgruppenausprägungen zumindest für einen Teil der Effektschätzer. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Für den Indirekten Vergleich II wurden drei Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktion berücksichtigt, wovon drei Interaktionen bei Subgruppen des Endpunkts Veränderung im HbA1c und der entsprechenden Responder-Analyse waren. Da in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufgetreten ist und das Gesamtergebnis ebenfalls nicht signifikant ist, ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in allen Kategorien bestätigt. Allerdings war der Effekt in der Patientengruppe mit Diabetesdauer ≤1 Jahr aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich abschließend für keinen Endpunkt eine ergebnisrelevante Effektmodifikation für die Subgruppen im indirekten Vergleich.

Fazit zu den indirekten Vergleichen

Insgesamt zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin eine konsistent vergleichbare HbA1c-Senkung bei konsistent signifikant geringerer Hypoglykämierate, einen konsistenten, signifikanten Vorteil bei der Gewichtsreduktion und einen neutralen Effekt auf den Blutdruck.

Darüber hinaus zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin ein vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

und kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) sowie SUE. Bezüglich Genitalinfektionen ergab sich ein inkonsistenter Effekt für Empagliflozin 10 mg+Metformin.

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.

Durch die Studie 1245.28 liegt ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)+Metformin in der Zweifachtherapie bei Patienten mit T2DM vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Behandlungsdauer von 104 Wochen und einer Verlängerungsdauer von weiteren 104 Wochen. Demnach entspricht sie nach der Verfahrungsordnung des G-BA dem Evidenzgrad Ib (G-BA 2014). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung ist durch geeignete Methoden erfolgt, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studiengruppen adäquat war. Das Verzerrungspotential konnte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Folglich finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die zur Darstellung des Zusatznutzens verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant und valide, wie dies in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert wurde. Die Verwendung von Surrogatparametern wird in Abschnitt 4.5.4 begründet. Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3). Anhand des Evidenzniveaus Ib kann ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, es liegen keine endpunktspezifischen Aspekte vor, welche eine Abschwächung der Aussagekraft der Studie begründen.

Die Zulassung von Empagliflozin sieht eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich vor, die bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg vertragen, eine eGFR $\geq$60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, auf eine Dosierung von 25 mg einmal täglich erhöht werden kann. In den Zulassungsstudien zu Empagliflozin wurden beide Dosierungen untersucht. Die direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin, Studie 1245.28, verwendet die Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin. Eine direkt vergleichende Studie zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin liegt nicht vor. Um die Beweiskraft für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin+Metformin auch auf die niedrige Dosierung zu erweitern und insgesamt zu erhöhen, wurden zusätzlich vier indirekte Vergleiche durchgeführt, von denen zwei ausführlich im Modul 4 dargestellt werden und die beiden anderen im Modul 5 beiliegen:

- Indirekter Vergleich I: Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin anhand der kombinierten Analyse der Studien 1245.23/1245.31 und 1275.1 vs. Studie 1245.28

- Indirekter Vergleich II: Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin anhand der beiden Studien 1275.1 vs. 1218.20

- Indirekter Vergleich III: Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin anhand der Studien 1275.1 vs. 1245.28

- Indirekter Vergleich IV: Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin anhand der Studien 1245.23/1245.31 vs. 1245.28

Alle Studien, die zur Bewertung des Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich eingeschlossen worden sind (Studien 1275.1, 1245.23/1245.31, 1245.28, 1218.20), sind multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien und entsprechen damit dem Evidenzgrad Ib. Die Verblindung von Patienten, Prüfärzten und sonstigem Studienpersonal erlaubt einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in allen Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene sind nicht relevant verzerrt (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen in den Studien ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Verwendung von Surrogatparametern wird in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Zur Erfassung aller im Abschnitt 4.2.5.2 definierten Endpunkte zu vergleichbaren Studienzeitpunkten wurden für die indirekten Vergleiche post hoc-Analysen der 52 Wochen-Daten der Studien 1245.28 (für die Sensitivitätsanalyse) und 1218.20 verwendet. Abgesehen vom HbA1c wurden Subgruppen in den indirekten Vergleichen post hoc erfasst. Die indirekten Vergleiche wurden entsprechend dem methodischen Vorgehen des IQWiG als adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher umgesetzt (Bucher et al. 1997; IQWiG 2015). Adjustierten indirekten Vergleichen wird vom IQWiG eine niedrigere Ergebnissicherheit als direkten Vergleichen zugeschrieben, wodurch in der Regel nur Aussagen mit einer geringen Ergebnissicherheit möglich sind (Bender et al. 2012). Bei den beiden zum Vergleich herangezogenen Studien handelt es sich allerdings um interne, von Boehringer Ingelheim durchgeführte Studien mit vollem Datenzugriff und homogenem Design sowie zeitnaher Durchführung der Studien zueinander. Dies erhöht die Validität der durchgeführten indirekten Vergleiche. Dadurch sind sie den üblichen, nur auf in Auszügen publizierten Studiendaten beruhenden, indirekten Vergleichen qualitativ überlegen und weisen ein höheres Evidenzniveau auf. Es kann deswegen ein Hinweis für einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

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.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde folgende Kategorisierung verwendet (G-BA 2014).

> *„Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der ZVT wie folgt zu quantifizieren:“*

1. *„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.“* Hier sind beispielhaft Endpunkte wie SUE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) oder schwere oder symptomatische (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien zu nennen.
2. *„Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“* Als solche werden bestätigte Hypoglykämien sowie bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende und symptomatische (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl) Hypoglykämien betrachtet.
3. *„Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“* Die Endpunkte Veränderung im HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE werden dieser Kategorie zugeordnet.
4. *„Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.“* Diese Einstufung erfolgte für schwere Hypoglykämien aufgrund der geringen Ereignisrate.
5. *„Es ist kein Zusatznutzen belegt.“*
6. *„Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“* (G-BA 2014).

Bei der endgültigen Bewertung eines Endpunkts hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens muss jedoch auch das Ausmaß des nachgewiesenen Effekts berücksichtigt werden. Sollte ein besonders gravierender oder besonders schwach ausgeprägter Effekt vorliegen, sollte eine entsprechende Anpassung der Höhe des Zusatznutzens um eine Kategorie nach oben oder unten erfolgen. Als Beispiel können hierfür die in diesem Dossier nachgewiesenen Gewichtsveränderungen unter Empagliflozin dienen. Wie oben aufgeführt ist die nachgewiesene Gewichtsveränderung grundsätzlich in der Kategorie der Ereignisse, die einen geringen Zusatznutzen belegen, einzuordnen, jedoch stellt ein adjustiertes OR von 12,14 [6,74; 21,87] einen sehr großen Vorteil gegenüber der ZVT dar, wodurch der Gewichtsveränderung in diesem Fall ein um eine Kategorie höherer, also ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen wird.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum vorliegenden Zusatznutzen von Empagliflozin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche dargestellt. Die Nachweisführung wird dabei wie folgt aufgebaut:

- Ergebnisse des direkten Vergleichs für Empagliflozin 25 mg+Metformin
- Ergebnisse der Indirekten Vergleiche I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+ Metformin) und II (Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin) für Empagliflozin 10 mg+Metformin
- Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche
- Daraus ergibt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin im Vergleich zur ZVT Glimepirid+Metformin

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird aus folgenden Gründen für die Dosierungen von 10 mg und 25 mg zusammenfassend dargestellt und beurteilt:

- Aufgrund der mit der Zulassung vorgegebenen Posologie soll die Therapie mit einer Tagesdosis von 10 mg qd Empagliflozin begonnen werden und kann, im Fall einer benötigten engeren Blutzuckerkontrolle, auf eine Tagesdosis von 25 mg qd gesteigert werden. Die Dosis von 10 mg Empagliflozin stellt die theoretisch weniger wirksame Dosis dar, die Dosis von 25 mg Empagliflozin belegt die Sicherheit und Verträglichkeit der maximalen Dosis.
- Der Zusatznutzen für die 25 mg Dosierung wird durch die Ergebnisse der Studie 1245.28 in einem direkten Vergleich mit dem Komparator Glimepirid+Metformin dargestellt. Für die 10 mg Dosierung werden adjustierte indirekte Vergleiche über die Komparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (1245.28) und Linagliptin 5 mg+ Metformin (1218.20) herangezogen, die geeignet sind, den Zusatznutzen gegenüber Glimepirid+Metformin darzustellen.
- Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind im Einklang mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs. Die Daten sind konsistent und vergleichbar und erlauben deshalb eine gemeinsame Betrachtung zur Beurteilung des Zusatznutzens. Des Weiteren wird durch die gemeinsame Betrachtung dieser Daten eine größere Patientenzahl beurteilt und die Evidenzbasis verbreitert.
- Die beiden Empagliflozin-Dosierungen 10 mg und 25 mg zeigten bei Kombination mit Metfomin keine relevanten Unterschiede bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit im direkten Vergleich in den Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31.

Dies unterstützt die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Empagliflozin 25 mg auf 10 mg und umgekehrt. Die Vergleichbarkeit der beiden Dosierungen 10 mg und 25 mg wird auch durch die Resultate der EMPA-REG OUTCOME®-Studie (Modul 4D) gestützt.

- Im Rahmen der Berechnung der indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens der 10 mg Dosierung von Empagliflozin wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Datenschnittpunkten (Studiendauern) durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen zeigten keinen relevanten Unterschied der Ergebnisse zwischen 52, 76 und 104 Wochen, so dass sich unabhängig vom Analysezeitpunkt ein vergleichbarer Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der ZVT Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin ableitet.

Die durch die gemeinsame Betrachtung der Studienergebnisse in beiden Dosierungen resultierende hohe Patientenzahl sowie die Konsistenz der Ergebnisse verbreitern die Evidenzbasis und ermöglichen einen Beleg als Aussagekraft. Wie in 4.4.1 erläutert ergibt sich aus der gemeinsamen Bewertung aller Vergleiche auf Endpunktebene bei vorliegender Konsistenz ein Beleg als Aussagekraft.

Tabelle 4-287: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin** **Indirekter Vergleich I** Studien 1275.1 (52 Wo.) +1245.23/ 1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) **Indirekter Vergleich II** Studien 1275.1 und 1218.20 (jeweils 52 Wo.)	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin** **Direkter Vergleich** Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglich-keitsendpunkte)	**Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Veränderung im HbA1c			
Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu Baseline	Keine statistisch signifikant höhere Reduktion: I: MWD: -0,05 [-0,23; 0,13] II: MWD: 0,01 [-0,22; 0,24] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: -0,11 [-0,19; -0,02]	Kein Zusatznutzen belegt.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7 %	Keine statistisch signifikant unterschiedliche Responder-Rate: I: RR: 0,91 [0,68; 1,22] II: RR: 0,82 [0,55; 1,25] OR und RD sind konsistent zum RR.	Keine statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,09 [0,94; 1,27] OR und RD sind konsistent zum RR.	

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Gewichtsveränderung			
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und <35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI ≥35 kg/m² bei Baseline)	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: I: RR: 13,96 [6,30; 30,93] II: RR: 17,59 [6,05; 51,14] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 9,50 [5,42; 16,63] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.
Blutdruckänderung			
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bzw. SBP/DBP <140/<90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline)	Keine statistisch signifikant höhere Responder-Rate: I: RR: 1,79 [0,90; 3,59] II: RR: 0,91 [0,63; 1,30] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,63 [1,36; 1,95] OR und RD sind konsistent zum RR.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Vorliegen eines Zusatznutzens in einem Endpunkt, der die Kriterien eines nicht-schwerwiegenden Krankheitssymptoms erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich aus dem signifikanten Ergebnis des direkten Vergleichs.
UE			
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,04 [0,85; 1,28] II: RR: 0,92 [0,78; 1,08] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,01 [0,98; 1,04] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Harnwegsinfektionen			

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,14 [0,66; 2,00] II: RR: 0,95 [0,45; 1,99] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,23 [0,99; 1,52] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Genitalinfektionen			
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	Statistisch signifikant höhere Rate nur für den Indirekten Vergleich I: I: RR: 4,80 [2,40; 9,60] II: RR: 2,42 [0,50; 11,73] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 3,54 [2,38; 5,24]OR und RD sind konsistent zum RR.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen als die ZVT. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Vorliegen einer erhöhten Rate bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich aus den übereinstimmenden Ergebnissen des direkten und eines indirekten Vergleichs).
Kardiovaskuläre Ereignisse			
Anteil der Patienten mit MACE-3[1]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,75 [0,01; 89,29] II: RR: 0,17 [0,01; 3,41] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,61 [0,33; 1,15] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE			
Anteil der Patienten mit Absetzen der Studien-medikation aufgrund von UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,31 [0,18; 9,55] II: RR: 1,22 [0,36; 4,09] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,94 [0,64; 1,38] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
SUE			

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Anteil der Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,17 [0,66; 2,09] II: RR: 0,61 [0,21; 1,76] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,07 [0,88; 1,31] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen belegt.
Hypoglykämien			
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,09 [0,03; 0,23] II: RR: 0,07 [0,01; 0,43] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,10 [0,07; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Konsistenz der Ergebnisse.
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RD: -16,40 [-20,20; -12,60] II: RD: -16,10 [-19,50; -12,60] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe konnte für den Indirekten Vergleich II kein RR und OR berechnet werden. Im Indirekten Vergleich I war das RR nicht statistisch signifikant unterschiedlich.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,09 [0,05; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Konsistenz der Ergebnisse.

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	**Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,07 [0,02; 0,23] II: RR: 0,06 [0,01; 0,39] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,05; 0,15] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Konsistenz der Ergebnisse.
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RD: -7,42 [-9,66; -5,19] II: RD: -8,13 [-10,10; -6,12] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe konnte für den Indirekten Vergleich II kein RR und OR berechnet werden. Im Indirekten Vergleich I war das RR und OR nicht statistisch signifikant unterschiedlich.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,03; 0,20] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllen kann. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Konsistenz der Ergebnisse.
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen konnten keine indirekten Vergleiche berechnet werden.	Unter Empagliflozin trat keine schwere Hypoglykämie auf (zwei Ereignisse unter Glimepirid).	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus Ereignissen bei der ZVT bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Aussagesicherheit ergibt sich durch die Abwesenheit von schweren Hypoglykämien bei Empagliflozin im direkten Vergleich zur ZVT.

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin
adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: MACE-3: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall.			

Alle derzeit verfügbaren Antidabetika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften nur für ein definiertes Patientenkollektiv geeignet. Im klinischen Versorgungsalltag können noch nicht alle Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen oder unzureichender Wirksamkeit adäquat behandelt werden (siehe Kapitel 3.2.2 in Modul 3B).

Mit seinem insulinunabhängigem Wirkmechanismus, der Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Nieren und gleichzeitig positiven Effekten auf Gewicht und Bluthochdruck erscheint Empagliflozin besonders geeignet bei Patienten mit einer Nierenfunktion $\geq$60 ml/min/1,73 m^2, bei denen aufgrund des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine nicht insulinotrope Kombinationsbehandlung empfehlenswert ist, ohne sie einem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme auszusetzen. So stellt Empagliflozin eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu Sulfonylharnstoffen in der Zweifachtherapie mit Metformin dar.

Die Normalisierung des Blutzuckerwerts stellt das zentrale Therapieziel in der Behandlung des T2DM dar, um mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen zu vermeiden. Wie oben dargestellt, wird Empagliflozin den Anforderungen an eine moderne antidiabetische Therapie gerecht, bei der nicht alleine die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle anhand einer Verbesserung des HbA1c-Werts im Fokus liegt, sondern umfassend auch weitere Therapieziele wie die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme und die positive Beeinflussung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, die potenziell zur Reduktion von diabetischen Folgekomplikationen führen können, berücksichtigt werden. Die Reduktion mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen durch Empagliflozin bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Begleiterkrankung wird in Modul 4D dargestellt.

Aufgrund des Vorliegens von einem direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen sind die Ergebnisse von hoher interner Validität, wodurch eine verlässliche Zusatznutzenbewertung für die Dosierungen 10 mg und 25 mg möglich ist. Deshalb wird im Folgenden nicht auf den Nutzen von Empagliflozin eingegangen, sondern direkt die Deckung des therapeutischen Bedarfs und seine Zusatznutzeneinstufung beschrieben. Insgesamt waren die Effekte zwischen Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber der ZVT sowohl für den direkten als auch für die indirekten Vergleiche vergleichbar (siehe Zusammenfassungen zu direktem Vergleich und indirekten Vergleichen in Abschnitten 4.3.1.3.3 und 4.3.2.4). Aus diesem Grund wird in der folgenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf beide Empagliflozin-Dosierungen zusammenfassend eingegangen.

Wirksamkeit

Blutzuckersenkung und anhaltende HbA1c-Senkung

Durch Glukoseausscheidung mit dem Urin kommt es nach Einnahme von Empagliflozin zu einer sofortigen Senkung des Plasmaglukosespiegels. Empagliflozin verbessert sowohl die NPG als auch die postprandiale Plasmaglukose.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 ausführlich dargestellt, zeigt sich in den Zulassungsstudien unter Therapie mit Empagliflozin eine signifikante und über 24, 52, 76, 104 und 208 Wochen anhaltende Senkung des HbA1c-Werts. Außerdem konnten in den Empagliflozin-Interventionsarmen signifikant mehr Patienten den HbA1c-Zielwert von <7 % erreichen als im Placebo-Arm (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2013b, 2013c; EMA 2015). Anders als unter Glimepirid bleibt die Senkung des HbA1c unter Empagliflozin stabil, so dass nach 104 Wochen eine Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin erreicht wird (siehe Abschnitt 4.3.1, Ergebnisse der Studie 1245.28 (Boehringer Ingelheim 2014a)).

Bei der Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7 % wurde konsistent kein Unterschied zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin festgestellt.

Für den Endpunkt HbA1c konnte insgesamt für Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin nach 104 Wochen eine Überlegenheit und nach 52 und 208 Wochen eine Nicht-Unterlegenheit in der absoluten HbA1c-Veränderung und kein Unterschied in der Responder-Rate beobachtet werden. Damit gilt der Zusatznutzen bzgl. Veränderung im HbA1c als nicht nachgewiesen, was mindestens einer Gleichwertigkeit bzgl. der Blutzuckerkontrolle entspricht.

Senkung des Körpergewichts

In der NVL wird auf den potenziellen Schaden durch eine Gewichtszunahme hingewiesen, wie sie z.B. beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen auftritt (BÄK et al. 2013). Die Glukoseausscheidung über den Urin ist mit einem Kalorienverlust und einer Gewichtsabnahme verbunden (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Unter Empagliflozin werden pro Tag durchschnittlich ca. 78 g Glukose ausgeschieden (EMA 2015), was ca. 300 kcal/Tag entspricht.

Wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2 und 4.3.2.1.3.1.2 ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin eine statistisch signifikante und klinisch relevante höhere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo und kann damit einen Beitrag leisten, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung von T2DM-Patienten zu decken, bei denen eine Gewichtsreduktion angestrebt wird (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2013b; EMA 2015). Im Vergleich zu Glimepirid kommt es unter Empagliflozin auch in der Zweifachtherapie mit Metformin zu einer erwünschten Gewichtsabnahme (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.2.1.3.1.2, Ergebnisse der Studie 1245.28 (Boehringer Ingelheim 2014c) und indirekte Vergleiche (Boehringer Ingelheim 2015a, 2015b)).

Die Gewichtsreduktion führt zu einer Entlastung des körpereigenen Systems, weil sie – anders als z.B. nach Einnahme von Diuretika – nicht hauptsächlich auf einem Wasserverlust, sondern vor allem auf den Verlust von (vor allem viszeralem) Fett zurückzuführen ist (Boehringer Ingelheim 2014a). Im Gegensatz hierzu kam es unter Behandlung mit Glimepirid zur Gewichtszunahme und zu einer Zunahme des viszeralen Fetts (Boehringer Ingelheim 2014a; Ridderstrale et al. 2014b).

Empagliflozin kann durch die Senkung des Körpergewichts einen spezifischen Therapiebedarf decken, den die ZVT nicht erfüllt. Konsistent kann in dem direkten Vergleich und in den indirekten Vergleichen ein größerer Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion >5 % (BMI >27 und <35 kg/m² bei Baseline) und >10 % (BMI ≥35 kg/m² bei Baseline) unter Empagliflozin+Metformin gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin gezeigt werden. Das Ausmaß des Effekts ist dabei beträchtlich.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin+Metformin hinsichtlich der Senkung des Körpergewichts gegenüber der ZVT ableiten.

Senkung des Blutdrucks

Glukose im Urin hat eine osmotische Wirkung, daher führt die Therapie mit Empagliflozin zu einer leichten Diurese. Diese, die Gewichtsabnahme und die Reduktion viszeralen Fettes und ggf. intrarenale Natriumverschiebungen sind vermutlich Ursachen für die Blutdrucksenkung (DeFronzo et al. 2012; Gerich 2010), die unter der Therapie mit Empagliflozin häufig beobachtet wird (Boehringer Ingelheim 2014a).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2014a). Im Vergleich zu Glimepirid zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin im direkten Vergleich eine statistisch signifikante Blutdruck-Senkung auf Zielwerte von SBP/DBP <140/<90 mmHg (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) sowie im Indirekten Vergleich I eine klinisch relevante Blutdruck-Senkung auf <140/<85 bzw. <140/<90 mmHg (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3) (Direkter Vergleich: Ergebnisse der Studie 1245.28 (Boehringer Ingelheim 2014c); Indirekte Vergleiche: (Boehringer Ingelheim 2015a, 2015b)).

Günstig ist auch, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Empagliflozin insbesondere bei Patienten mit zu hohem Blutdruck auftritt, weniger ausgeprägt aber bei Patienten mit besser eingestelltem Blutdruck. Sie folgt zudem dem physiologischen zirkadianen Rhythmus des Blutdruckverlaufs (die Nachtabsenkung bleibt erhalten) und ist tagsüber deutlich stärker ausgeprägt als nachts (Hach et al. 2013; Tikkanen et al. 2013; Tikkanen et al. 2015).

Es kann im direkten Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin gezeigt werden, dass Empagliflozin+Metformin gegenüber der ZVT bei einem größeren Anteil an Patienten zu SBP/DBP <140/<90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei Baseline) während 52 Wochen bzw. 104 Wochen führt. Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Inkonsistenz der Ergebnisse vom direkten Vergleich und den indirekten Vergleichen lässt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin+Metformin bezüglich Senkung des Blutdrucks gegenüber der ZVT ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE zeigten die Ergebnisse keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin sowohl im direkten Vergleich als auch in beiden indirekten Vergleichen. Damit gilt der Zusatznutzen bzgl. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse als nicht nachgewiesen.

Harnwegsinfektionen

Der direkte Vergleich und die indirekten Vergleiche haben gezeigt, dass es zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen relevanten Unterschied gibt und Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig an Harnwegsinfektionen litten. Damit gilt der Zusatznutzen bzgl. Harnwegsinfektionen als nicht nachgewiesen.

Genitalinfektionen

Eine bekannte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren sind Genitalinfektionen, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (EMA 2015). Diese Nebenwirkungen waren während der gesamten Beobachtungsdauer überwiegend milder bzw. moderater Ausprägung, sind mit Standardtherapie behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2013a, 2016d; Matthaei 2013).

Sowohl im direkten Vergleich als auch in einem indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin wurde ein erhöhter Anteil an Patienten mit Genitalinfektionen unter Empagliflozin festgestellt. In den meisten Fällen führten die Genitalinfektionen zu keiner längerfristigen Beeinträchtigung des Patienten.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Inkonsistenz der Ergebnisse lässt sich für Empagliflozin+Metformin bezüglich Genitalinfektionen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen als die ZVT ableiten.

MACE-3

Insgesamt kam es während der Studiendauer von 52/76/104 Wochen in den indirekten Vergleichen bzw. 104/208 Wochen im direkten Vergleich zu wenigen MACE-3-Ereignissen unter Empagliflozin+Metformin bzw. unter Glimepirid+Metformin. Nach 208 Wochen zeigte sich in Studie 1245.28 bei MACE-3-Ereignissen ein numerischer Vorteil zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (2,0 % vs. 3,2 %), der statistisch nicht signifikant war. Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken zu MACE-3 zu treffen. Die Daten der EMPA-REG OUTCOME®-Studie, in der Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als add-on zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurde, werden in Modul 4D präsentiert. Empagliflozin zeigte in der Analyse des primären Endpunktes MACE-3 einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus zeigte Empagliflozin eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamtsterblichkeit, des

Risikos für kardiovaskulären Tod und des Risikos für Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führen

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, war beim direkten Vergleich und bei den indirekten Vergleichen vergleichbar für Empagliflozin+ Metformin vs. der ZVT Glimepirid+Metformin. Damit gilt der Zusatznutzen bzgl. Unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen der Studienmedikation führen, als nicht nachgewiesen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+ Metformin in der finalen Analyse der Studie 1245.28 nach 208 Wochen und in den beiden indirekten Vergleichen zeigten sich vergleichbare Raten an Patienten mit SUE. Damit gilt der Zusatznutzen bzgl. Patienten mit SUE als nicht nachgewiesen.

Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe, Glinide, aber auch Insuline weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf (siehe Abschnitt 3.2.2 in Modul 3B). Hypoglykämien werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie z.B. Arrythmien, in Verbindung gebracht (Chow et al. 2014). Großangelegte Studien zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere mikro- und makrovaskuläre Ereignisse sowie kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetikern mit wiederholt auftretenden Hypoglykämien (Johnston et al. 2011; Zoungas et al. 2010). Die Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie führen zu einer Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Barnett et al. 2010; Davis et al. 2005; Marrett et al. 2009). Zudem begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (Whitmer et al. 2009). Des Weiteren kommt es häufig zu Angstzuständen und zu stationären Aufenthalten unter Hypoglykämien. Mehr als 5 % der durch Sulfonylharnstoff-bedingten Hypoglykämien zu Sturz gekommenen Patienten müssen stationär behandelt werden (Mehnert 2013). Auch in der NVL wird auf den potenziellen Schaden durch Hypoglykämien hingewiesen (BÄK et al. 2013). Aus diesen Gründen ist die Vermeidung von Hypoglykämien in der Behandlung des T2DM von wesentlicher Bedeutung.

Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist von Insulinsekretion und -wirkung unabhängig. Die ausgeschiedene Glukosemenge hängt von der PG-Konzentration ab, wodurch der Blutzuckerwert nicht unter physiologische Bereiche absinkt (Hardman et al. 2010). Empagliflozin behindert zudem die normale endogene Glukoseproduktion als Reaktion auf sinkende PG-Spiegel nicht (Ferrannini et al. 2014). Aus diesen beiden Gründen ist das Hypoglykämierisiko von Empagliflozin als nicht relevant einzustufen (EMA 2015).

Dies wird durch die in den Zulassungsstudien von Empagliflozin erhobenen klinischen Daten bestätigt, in denen Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu

Placebo kein signifikant höheres Risiko für Hypoglykämien aufweist (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2014b) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7). In der Zweifachtherapie mit Metformin treten unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 (Ergebnisse der Studie 1245.28 (Boehringer Ingelheim 2014c)) und 4.3.2.1.3.1.7 (indirekte Vergleiche (Boehringer Ingelheim 2015a, 2015b)).

Der direkte Vergleich und die indirekten Vergleiche von Empagliflozin+Metformin mit der ZVT Glimepirid+Metformin zeigen, dass der Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien, der Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/76/104 sowie der Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl bzw. PG <54 mg/dl unter Empagliflozin deutlich geringer ist als unter der ZVT.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieser Endpunkte, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich für bestätigte Hypoglykämien und bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52/76/104 sowie symptomatische Hypoglykämien mit 54 mg/dl ≤PG≤70 mg/dl ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien gegenüber der ZVT ableiten. Für schwere Hypoglykämien besteht ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist, da bei Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zur ZVT Glimepirid+Metformin keine Ereignisse aufgetreten sind.

Fazit

Durch die konsistenten Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Glimepirid in der Add-on-Therapie zu Metformin konnte ein Zusatznutzen von Empagliflozin+Metformin im Vergleich zur ZVT gezeigt werden.

Im Vergleich zu Glimepirid weist Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, MACE-3, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, SUE) ist Empagliflozin mit Glimepirid vergleichbar. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt auch bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien bei vergleichbarer HbA1c-Senkung. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien als auch auf symptomatische (54 mg/dl ≤PG ≤70 mg/dl und PG <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zu.

Unter Empagliflozin+Metformin kam es im Vergleich zu Glimepirid+Metformin nach 104 Wochen zu einer Überlegenheit in der absoluten HbA1c-Senkung und nach 52 und 208 Wochen zu einer vergleichbaren Responder-Rate. Unter diesen Bedingungen zeigte sich, dass

(auch nach der Dosis-Titrationsphase) bei Empagliflozin+Metformin signifikant weniger Hypoglykämien bei ähnlicher HbA1c-Senkung auftraten, woraus sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten lässt.

Somit weist Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stark ausgeprägte Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie bedeutender Nebenwirkungen auf.

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin folgende Zusatznutzeneinstufungen: einmal erheblicher, viermal beträchtlicher, einmal geringer, einmal nicht quantifizierbarer und sechsmal kein Zusatznutzen belegt sowie einmal ein geringerer Nutzen als die ZVT.

Tabelle 4-288: Zusammenfassung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin

Endpunkt	Zusatznutzen					Nutzen
	Erheblich	Beträchtlich	Gering	Nicht belegt	Nicht quantifizierbar	Geringerer
HbA1c (absolute Änderung + Responder-Analyse)				x		
Gewichtsänderung		B				
Blutdruckänderung			A			
Gesamtrate UE				x		
Harnwegsinfektionen				x		
Genitalinfektionen						H
MACE-3				x		
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE				x		
SUE				x		
Bestätigte Hypoglykämien		B				
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16		B				
Symptomatische Hypoglykämien (54 ≤PG ≤70 mg/dl)		B				
Symptomatische Hypoglykämien	B					

Endpunkt	Zusatznutzen					Nutzen
	Erheblich	Beträchtlich	Gering	Nicht belegt	Nicht quantifizierbar	Geringerer
(PG <54 mg/dl)						
Schwere Hypoglykämien					H	

A: Anhaltspunkt; B: Beleg; H: Hinweis; x: trifft zu

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der Gesamtbilanz der vorliegenden Zusatznutzeneinstufungen und des Schweregrads der einzelnen Endpunkte wird der Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin als beträchtlich eingestuft. Die Aussagesicherheit aufgrund des zugrundeliegenden direkten Vergleichs und zweier indirekter Vergleiche wird als Beleg eingestuft.

Nachdem die dieser Zusatznutzeneinstufung zugrunde liegenden randomisierten Studien der Evidenzstufe 1b in Übereinstimmung mit deutschen Leitlinien zur Behandlung des T2DM durchgeführt wurden, können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Damit stellt die Zweifachtherapie mit Empagliflozin+Metformin eine wichtige Erweiterung der Behandlungsoptionen für Typ-2-Diabetiker in Deutschland dar.

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 4-289: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Aufgrund des in diesem Modul gezeigten Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid als Add-on zu Metformin und der Gesamtstudienlage ist davon auszugehen, dass die positiven Eigenschaften von Empagliflozin (Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko, Senkung des Körpergewichts und Bluthochdrucks) auch auf alle anderen zugelassen Kombinationen der Zweifachtherapie übertragbar sind. Diese Übertragbarkeit spiegelt sich auch in der breiten Zulassung von Empagliflozin durch die EMA wider. Deswegen wird auch für die weiteren Kombinationen in der Zweifachtherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen angenommen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

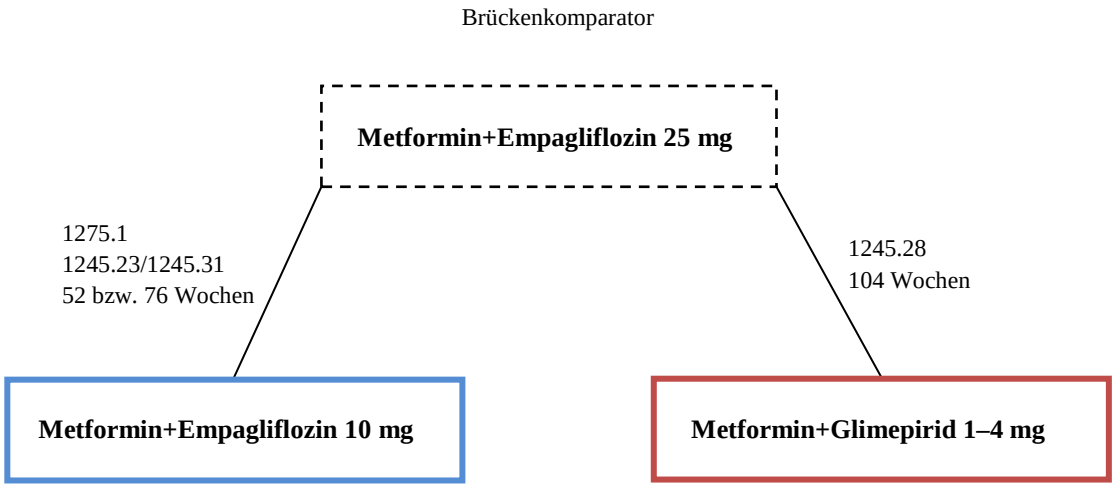
Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin liegt die direkt vergleichende Studie 1245.28 vor. Die Fachinformation von Empagliflozin sieht eine initiale Behandlung mit der Dosierung von 10 mg qd vor. Eine Erhöhung der Dosierung auf 25 mg qd ist für Patienten vorgesehen, die Empagliflozin 10 mg qd vertragen, eine eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine zusätzliche Blutzuckersenkung benötigen (EMA 2015).

Um die Beweiskraft für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin+Metformin auch auf die niedrige Dosierung zu erweitern und insgesamt zu erhöhen, wurden zusätzlich vier adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher eingeschlossen (Bucher et al. 1997), von denen zwei ausführlich in diesem Modul 4 dargestellt wurden und die beiden anderen im Modul 5 beiliegen.

Indirekter Vergleich I

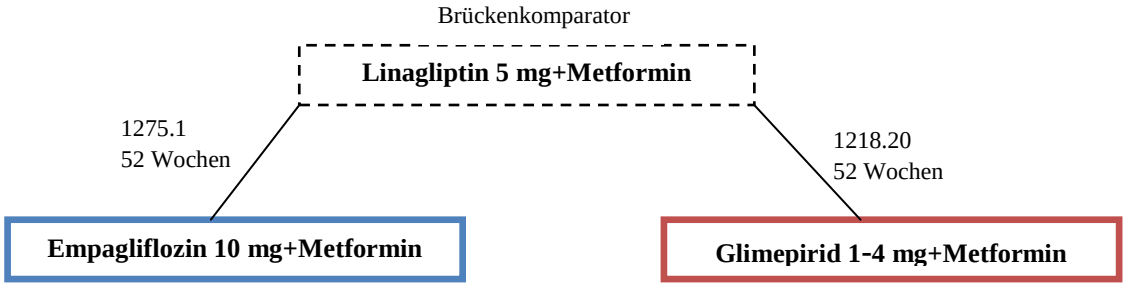
Der Indirekte Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 sowie 1245.23/1245.31 versus Studie 1245.28 dargestellt. Die kombinierte Analyse der Studien 1275.1 sowie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 bzw. 76 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.



Struktur des Indirekten Vergleichs I über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin

Indirekter Vergleich II

Der Indirekte Vergleich II von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 versus 1218.20 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht auch Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1218.20 vergleicht Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Um eine vergleichbare Studiendauer für den indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurden 52 Wochen Interimsdaten von der Studie 1218.20 verwendet.

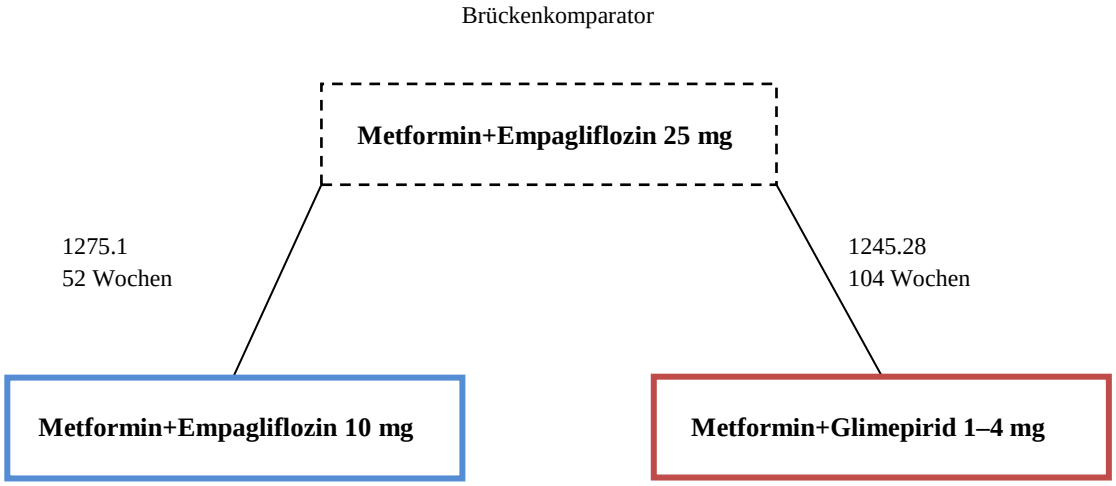


Struktur des Indirekten Vergleichs II über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin

Indirekter Vergleich III

Der Indirekte Vergleich III von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studie 1275.1 versus Studie 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die

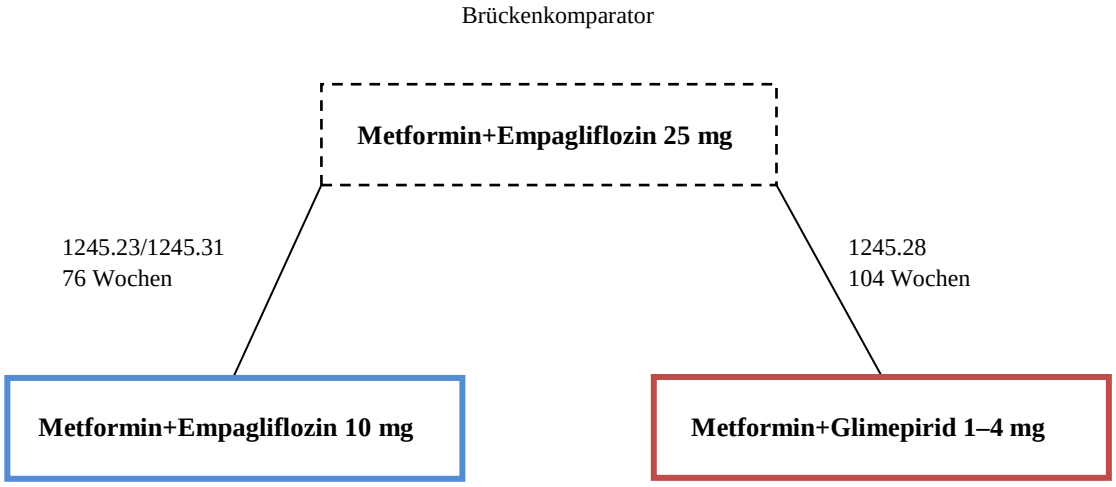
Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.



Struktur des Indirekten Vergleichs III über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin

Indirekter Vergleich IV

Der Indirekte Vergleich IV von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studie 1245.23/1245.31 versus Studie 1245.28 dargestellt. Die Studie 1245.23/1245.31 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 76 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen.



Struktur des Indirekten Vergleichs IV über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin

Alle für die indirekten Vergleiche verwendeten Studien (1245.28, 1275.1, 1245.23/1245.31 und 1218.20) stammen aus dem Studienprogramm von Boehringer Ingelheim, wodurch die eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie die Studiendesigns und -durchführungen vergleichbar sind.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Werden nicht vorgelegt.

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.

Es wurde keine zusätzliche Bewertung auf Grundlage verfügbarer Evidenz vorgenommen, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.

(Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In dieser Bewertung werden der HbA1c-Wert, Gewichtsveränderungen sowie Blutdruckänderungen als Surrogatendpunkte berücksichtigt. Boehringer Ingelheim erachtet die genannten Endpunkte als direkt patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

HbA1c

In diesem Dossier wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt verwendet. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant (IQWiG 2007):

- Als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie
- Als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen zu.

Gewichtsveränderung

Im vorliegenden Dossier wird Gewichtsveränderung als ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Des Weiteren wird an dieser Stelle der Endpunkt Gewichtsveränderung in seiner Funktion als patientenrelevanter Surrogatparameter beschrieben. Eine Gewichtsreduktion hat einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, welche patientenrelevante Endpunkte darstellen (BÄK et al. 2013). Die NVL und die nationale Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des T2DM und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie beispielsweise koronarer Herzkrankheit, Osteoarthrose oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (BÄK et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). In der NVL wird eine Gewichtsreduktion um ca. 5 % bei einem BMI von 27–35 kg/m² bzw. um ca. 10 % bei einem BMI von >35 kg/m² als Therapieziel angegeben, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren (BÄK et al. 2013). Diese Empfehlungen finden sich so auch in den Empfehlungen zur Basistherapie in den Disease Management Programmen für Typ-2-Diabetiker wieder (G-BA 2005).

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; Homeostasis Model Assessment der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z.B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006). Außerdem ist viszerales Fett, bedingt durch Übergewicht, ein metabolisch aktives Organ, welches in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität steht und sowohl bei Entzündungsprozessen, endothelialer Dysfunktion, Bluthochdruck als auch Arteriosklerose eine Rolle spielt. Möglicherweise führt das viszerale Fett durch seine metabolische Aktivität zu einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems und trägt dadurch zur Entstehung eines Bluthochdrucks bei (Duvnjak et al. 2008; Hsueh und Wyne 2011).

Aus diesen Gründen handelt es sich bei Gewichtsveränderung um einen validen patientenrelevanten Surrogatendpunkt.

Blutdruckänderung

Zu den wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten zählen Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Als einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird hoher Blutdruck angesehen. Eine Senkung des Blutdrucks kann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (Hagen et al. 2011). Als Standardzielwerte für den Blutdruck gelten allgemein Werte von

SBP <140 und DBP <90 mmHg (DHL 2011). Bei Typ-2-Diabetikern wirkt sich eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die niedriger als die Standardzielwerte sind, positiv auf den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und/oder nicht-tödlich) aus (IQWiG 2013a). Wird der Blutdruck auf DBP-Zielwerte <75 bis 80 mmHg gesenkt, reduziert sich das Risiko der Gesamtmortalität. Die NVL empfiehlt als Therapieziel für Patienten mit T2DM einen Blutdruck von SBP/DBP <140/80 mmHg (BÄK et al. 2013). Die ESH/ESC-Leitlinie von 2013 empfiehlt für Typ-2-Diabetiker eine blutdrucksenkende Behandlung bei einem SBP ≥140 mmHg mit einem Therapieziel für SBP <140 mmHg und DBP <85 mmHg (Mancia et al. 2013). In den Studien, die im vorliegenden Dossier herangezogen wurden, wurde für die Blutdrucksenkung a priori ein Zielwert von SBP/DBP <130/<80 mmHg für die Responder-Analyse aufgrund der damaligen Zielvorgaben gewählt. Für das vorliegende Dossier wurden die Werte von SBP/DBP <140/<85 mmHg ausgewertet, was den Empfehlungen der ESH/ESC-Leitlinie entspricht (Mancia et al. 2013). Sofern Daten zu diesen Zielwerten nicht zur Verfügung standen, wurden Werte von SBP/DBP <140/<90 mmHg ausgewertet entsprechend den Zielwerten der Deutschen Hochdruckliga (DHL 2011).

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-290: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Quellen
1245.23	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea	(Boehringer Ingelheim 2012c; Häring et al. 2014)
1245.31	A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23	(Boehringer Ingelheim 2014b; Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
1245.28	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104 week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment	(Anonymous 2014; Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d; Ridderstrale et al. 2014a)
1275.1	A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/Linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/Linagliptin 5 mg fixed dose combination tablets	(Boehringer Ingelheim 2013d; DeFronzo et al. 2015)

	compared with the individual components (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, and Linagliptin 5 mg) for 52 weeks in treatment naïve and metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control	
1218.20	A randomised double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once aaily) compared to glimepiride over two years in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	(Boehringer Ingelheim 2012a; Gallwitz et al. 2012)

Tabelle 4-291: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verfügbare Quellen**		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikationen**
1245.23	(Boehringer Ingelheim 2012c)	(Clinicaltrials.gov 2010, 2014a; EU-CTR 2012; Pharmnet.Bund 2011; WHO ICTRP 2012, 2015b)	(Häring et al. 2014)
1245.31	(Boehringer Ingelheim 2014b)	(Clinicaltrials.gov 2014b; EU-CTR 2013a; Pharmnet.Bund 2013; WHO ICTRP 2013b)	(Merker et al. 2014; Merker et al. 2015)
1245.28	(Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d)	(Clinicaltrials.gov 2015b; EU-CTR 2010a; WHO ICTRP 2015a)	(Anonymous 2014; Ridderstrale et al. 2014a)
1275.1	(Boehringer Ingelheim 2013d)	(Clinicaltrials.gov 2015a; EU-CTR 2013b; WHO ICTRP 2013a)	(DeFronzo et al. 2015)
1218.20	(Boehringer Ingelheim 2012a)	(Clinicaltrials.gov 2013; EU-CTR 2010b)	(Gallwitz et al. 2012)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Andrianesis V. und Doupis J. 2013. *The role of kidney in glucose homeostasis*: *SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment.* Expert Review of Clinical Pharmacology 6 (5), S. 1-21 early online.
2. Anonymous 2014. *Correction to Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-onto metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, doubleblind, phase 3 trial [Lancet Diabetes Endocrinol, 2, 9, (2014)]*. The Lancet Diabetes and Endocrinology 2 (9), S. e15.
3. AstraZeneca 2015. *Fachinformation Onglyza® 2,5 mg 5 mg Filmtabletten*: *April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

4. BÄK, KBV und AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung*: *Version 4*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf, abgerufen am: 07.05.2015.
5. Barnett A. H., Cradock S., Fisher M., Hall G., Hughes E. und Middleton A. 2010. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes.* International Journal of Clinical Practice 64 (8), S. 1121–1129.
6. Bender R., Schwenke C., Schmoor C. und Hauschke D. 2012. *Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen*: *Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR*. Verfügbar unter: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
7. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1218.20* Document number: U11-1485-03. *Data on file*.
8. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
9. Boehringer Ingelheim 2012c. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
10. Boehringer Ingelheim 2013a. *CTD - Summary of Clinical Safety* Document number: U13-1121-01. *Data on file*.
11. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.
12. Boehringer Ingelheim 2013c. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.
13. Boehringer Ingelheim 2013d. *Studienbericht Studie 1275.1* Document number: U13-2755-01. *Data on file*.
14. Boehringer Ingelheim 2014a. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file*.
15. Boehringer Ingelheim 2014b. *Studienbericht Studie 1245.31* Document number: c02155992-02. *Data on file*.
16. Boehringer Ingelheim 2014c. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.28 Woche 104 - Gesamtpopulation (alle Metformin-Dosierungen)* Document number: x1245ri01- -06- -study-report-body. *Data on file*.
17. Boehringer Ingelheim 2014d. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.28 Woche 52 - Gesamtpopulation (alle Metformin-Dosierungen)* Document number: x1245ri01- -05- -study-report-body. *Data on file*.
18. Boehringer Ingelheim 2014e. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1275.1 Woche 52* Document number: x1245ri01- -04- -study-report-body. *Data on file*.
19. Boehringer Ingelheim 2015a. *Indirekter Vergleich I - 1275.1 (52 Wochen) + 1245.23/1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.
20. Boehringer Ingelheim 2015b. *Indirekter Vergleich II - 1275.1 (52 Wochen) vs. 1218.20 (52 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen*. *Data on file*.

21. Boehringer Ingelheim 2015c. *Indirekter Vergleich III - 1275.1 (52 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.
22. Boehringer Ingelheim 2015d. *Indirekter Vergleich IV - 1245.23/1245.31 (76 Wochen) vs. 1245.28 (104 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.
23. Boehringer Ingelheim 2015e. *Kombinierte Analyse der Studien 1275.1 (52 Wochen) und 1245.23/1245.31 (76 Wochen). Data on file*.
24. Boehringer Ingelheim 2015f. *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Studie 1245.28 Woche 208* Document number: x1245ri04. *Data on file*.
25. Boehringer Ingelheim 2015g. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1218.20 Woche 104* Document number: x12183fg. *Data on file*.
26. Boehringer Ingelheim 2015h. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1218.20 Woche 52* Document number: x12183fg. *Data on file*.
27. Boehringer Ingelheim 2015i. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.28 Woche 208* Document number: 1245.0028. *Data on file*.
28. Boehringer Ingelheim 2015j. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studien 1245.23/1245.31 Woche 76* Document number:x1245ri03. *Data on file*.
29. Boehringer Ingelheim 2016a. *Indirekter Vergleich I (Sensitivitätsanalyse) - 1275.1 (52 Wochen) + 1245.23/1245.31 (52 Wochen) vs. 1245.28 (52 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.
30. Boehringer Ingelheim 2016b. *Indirekter Vergleich II (Sensitivitätsanalyse) - 1275.1 (52 Wochen) vs. 1218.20 (104 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen*. *Data on file*.
31. Boehringer Ingelheim 2016c. *Indirekter Vergleich III (Sensitivitätsanalyse)- 1275.1 (52 Wochen) vs. 1245.28 (52 Wochen) - Datenauszüge aus SAS für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen*. *Data on file*.
32. Boehringer Ingelheim 2016d. *Studienbericht Studie 1245.28 - 4-Jahresdaten* Document number: c03835875-01. *data on file*.
33. Bramlage P., Binz C., Gitt A. K. et al. 2010. *Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis)*: *study protocol and patient characteristics at baseline.* Cardiovascular Diabetology 9 (53), S. 1–14.
34. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. und Walter S. D. 1997. *The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
35. Calle E. E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez T. C. und Heath C. W., JR 1999. *Body-Mass Index And Mortality In A Prospective cohort Of U.S. Adults.* The New England Journal of Medicine 341 (15), S. 1097–1105.
36. Chow E., Bernjak A., Williams S. et al. 2014. *Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.* Diabetes 63 (5), S. 1738–1747.
37. Clinicaltrials.gov 2010. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. *1245.23*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257334?term=99050&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.

38. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *1218.20; NCT00622284*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00622284, abgerufen am: 16.12.2015.
39. Clinicaltrials.gov 2014a. *Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.23; NCT01159600*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159600?term=1245.23&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
40. Clinicaltrials.gov 2014b. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.31; NCT01289990 / 2010-022718-17*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990, abgerufen am: 16.12.2015.
41. Clinicaltrials.gov 2015a. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients*. *1275.1; NCT01422876 / 2011-000383-10*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01422876, abgerufen am: 16.12.2015.
42. Clinicaltrials.gov 2015b. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.28; NCT01167881*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01167881?term=1245.28&rank=1, abgerufen am: 16.12.2015.
43. Davis R. E., Morrissey M., Peters J. R., Wittrup-Jensen K., Kennedy-Martin T. und Currie C. J. 2005. *Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes.* Current Medical Research and Opinion 21 (9), S. 1477–1483.
44. DeFronzo R. A. 2010. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis*: *the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009.* Diabetologia 53 (7), S. 1270–1287.
45. DeFronzo R. A., Hompesch M., Kasichayanula S. et al. 2012. *Dapagliflozin reduces renal threshold for glucose excretion in type 2 diabetes.* Diabetologia 55 (Suppl 1), S. 747.
46. DeFronzo R. A., Lewin A., Patel S. et al. 2015. *Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.* Diabetes Care 38 (3), S. 384–393.
47. DHL 2011. *Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie*: *Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention*. Verfügbar unter: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
48. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome.* Diabetologia Croatica 2008 (37-4), S. 83–89.
49. EMA 2015. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®*: *Dezember 2015*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 10.06.2015.
50. EU-CTR 2010a. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment*: *1245.28, 2009-016244-39*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 16.12.2015.

51. EU-CTR 2010b. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy*: *1218.20; 2007-004585-40*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004585-40/DE, abgerufen am: 16.12.2015.
52. EU-CTR 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 16.12.2015.
53. EU-CTR 2013a. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.* : *1245.31; 2010-022718-17*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17, abgerufen am: 16.12.2015.
54. EU-CTR 2013b. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 …*: *1275.1; 2011-000383-10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 16.12.2015.
55. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. 2014. *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients.* Journal of Clinical Investigation 124 (2), S. 499–508.
56. Gallwitz B., Rosenstock J., Patel S. et al. 2015. *Regardless of the degree of glycaemic control, linagliptin has lower hypoglycaemia risk than all doses of glimepiride, at all time points, over the course of a 2-year trial.* Diabetes, obesity & metabolism 17 (3), S. 276–284.
57. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2012. *2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin*: *a randomised, double-blind, non-inferiority trial.* Lancet 380 (9840), S. 475–483.
58. G-BA 2005. *Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V zur Aktualisierung von Anlage 1 (zu§§ 28b bis 28g) der Vierten Verordnung zur Änderung der RSAV vom 27. Juni 2003*: *Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/informationen/richtlinien/dmp/51/#details/159/listContext/beschluesse, abgerufen am: 14.01.2016.
59. G-BA 2013. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Data on file*.
60. G-BA 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, abgerufen am: 23.04.2015.
61. G-BA 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin*: *Vom 5. Februar 2015*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3100/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_TrG.pdf, abgerufen am: 29.12.2015.
62. Gerich J. E. 2010. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus*: *therapeutic implications.* Diabetic Medicine 27 (2), S. 136–142.
63. Hach T., Gerich J. E., Salsali A. et al. 2013. *Empagliflozin Improves Glycemic Parameters and Several Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled Data from Four Pivotal Phase III Trials*: *Poster No. 69-LB.* American Diabetes Association, June 2013, Chicago.
64. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein.* Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.
65. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'.* Current Pharmaceutical Design 16 (34), S. 3830–3838.
66. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2014. *Empagliflozin as Add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Diabetes Care 37 (6), S. 1650–1659.
67. Higgins J. P. und Green S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Verfügbar unter: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDQQFjAB&url=http%3A%2F%2Fxa.yimg.com%2Fkq%2Fgroups%2F18751725%2F96463393%2Fname%2F0470699515.pdf&ei=0NZ8U7TINIWi0QWFtIGACw&usg=AFQjCNH0aJosZfLArBQBhu-VQUIBFbjjkA, abgerufen am: 05.06.2014.
68. Hsueh W. A. und Wyne K. 2011. *Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension.* Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.) 13 (4), S. 224–237.
69. Hu F. B., Willett W. C., Li T., Stampfer M. J., Colditz G. A. und Manson J. E. 2004. *Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women.* The New England Journal of Medicine 351 (26), S. 2694–2703.
70. IQWiG 2007. *Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

71. IQWiG 2008. *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
72. IQWiG 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.
73. IQWiG 2009b. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
74. IQWiG 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2*: *Abschlussbericht*. *Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 30.05.2015.
75. IQWiG 2013a. *A05-10 - Rapid report: Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Diabetikern*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-10_Kurzfassung_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
76. IQWiG 2013b. *Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
77. IQWiG 2015. *Allgemeine Methoden*: *Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 23.04.2015.
78. Johnston S. S., Conner C., Aagren M., Smith D. M., Bouchard J. und Brett J. 2011. *Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes.* Diabetes Care 34 (5), S. 1164–1170.
79. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal 34 (28), S. 1–72.
80. Marrett E., Stargardt T., Mavros P. und Alexander C. M. 2009. *Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications*: *associations with hypoglycaemia and weight gain.* Diabetes, Obesity and Metabolism 11 (12), S. 1138–1144.
81. Marx N. 2003. *Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz*: *Was leisten Glitazone?* Cardiovascular Diabetology 3 (6), S. 40–44.
82. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes.* Thieme Drug Report 2013 (15), S. 4–14.

83. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009a. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*: *Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.* Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.
84. Matthaei S., Gallwitz B., Joost H. G., Kloos C., Schernthaner G. und Thienel F. 2009b. *Diabetes mellitus Typ2 –Therapie mit oralen Antidiabetika.* Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.
85. McCoy R. G., Van Houten, Holly K., Ziegenfuss J. Y., Shah N. D., Wermers R. A. und Smith S. A. 2012. *Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia.* Diabetes Care 35 (9), S. 1897–1901.
86. Mehnert H. 2013. *Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz*. Verfügbar unter: http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/article/841868/mehnert-kolumne-hypoglykaemien-foerdern-herzinfarkte-stuerze-demenz.html, abgerufen am: 05.06.2014.
87. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten*: *Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 29.07.2015.
88. Merker L., Gallwitz B., Schoene K. und Waldeck B. 2011. *Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland*: *Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie.* Diabetologie und Stoffwechsel 2011 (6), S. P284.
89. Merker L., Häring H.-U., Christiansen A. et al. 2014. *Empagliflozin (EMPA) for >76 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM).* Diabetes 63 (Supplement 1), S. A278.
90. Merker L., Häring H.-U., Christiansen A. V. et al. 2015. *Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes.* Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 37 (6), S. 1650–1659.
91. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration*: *updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* British Medical Journal 2010 (340), S. c869.
92. MSD Sharp & Dohme 2015. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten*: *Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
93. Ott P., Benke I., Stelzer J., Koehler C. und Hanefeld M. 2009. *„Diabetes in Germany" (DIG)-Studie Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxisfor type 2 diabetes in daily practice.* Deutsche medizinische Wochenzeitschrift 134 (7), S. 291–297.
94. Pharmnet.Bund 2011. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.
95. Pharmnet.Bund 2013. *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (incl. 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different back-ground therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23*: *1245.31; 2010-022718-*

17. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

96. PMV Forschungsgruppe 2013. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 1: Medikamentöse Behandlung und Morbiditätsentwicklung inzidenter Diabetiker in einer Längsschnittsbeobachtung von sieben Jahren*. *Data on file*.
97. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. C. 2014a. *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial.* The Lancet Diabetes & Endocrinology 2 (9), S. 691–700.
98. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. C. 2014b. *Supplement to: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial.* The Lancet Diabetes & Endocrinology 2 (9), S. 691–700 – supplementary material.
99. Rosenwasser R. F., Sultan S., Sutton D., Choksi R. und Epstein B. J. 2013. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes.* Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 2013 (6), S. 453–467.
100. Russell-Jones D. und Khan R. 2007. *Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies.* Diabetes, Obesity and Metabolism 9 (6), S. 799–812.
101. Sanofi-Aventis 2013. *Fachinformation Amaryl® 1 mg/ 2mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6mg Tabletten*: *Oktober 2013*. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de/suche/fi/007730, abgerufen am: 23.11.2015.
102. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement*: *Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials.* Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.
103. Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.) 2015. *Arzneiverordnungs-Report 2015.* Springer, Berlin Heidelberg.
104. STADApharm 2014. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten*: *Oktober 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.11.2015.
105. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. 2013. *Empagliflozin Improves 24-Hour Blood Pressure Profiles in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) and Hypertension*: *Poster: 2091*. American Diabetes Association, November 2013, Dallas.
106. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. 2015. *Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension.* Diabetes Care 38 (3), S. 420–428.
107. UKPDS 1998. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* Lancet 352 (9131), S. 854–865.
108. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., Quesenberry C. P., JR und Selby J. V. 2009. *Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Journal of the American Medical Association 301 (15), S. 1565–1572.
109. WHO ICTRP 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally,*

once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea: *1245.23; EudraCT2009-016258-41-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

110. WHO ICTRP 2013a. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 mg Fixed Dose Combination tablets compared with the individual components linagliptin 5 mg, BI 10773 25 mg, and BI 10773 10 mg) for 52 weeks in treatment naïve and metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control*: *1275.1; EUCTR2011-000383-10-EE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2011-000383-10-EE, abgerufen am: 16.12.2015.
111. WHO ICTRP 2013b. *Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes*: *1245.31; EUCTR2010-022718-17-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE, abgerufen am: 16.12.2015.
112. WHO ICTRP 2015a. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment*: *1245.28; 2009-016244-39*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL, abgerufen am: 16.12.2015.
113. WHO ICTRP 2015b. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. *1245.23*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01257334, abgerufen am: 16.12.2015.
114. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Sullivan L., Parise H. und Kannel W. B. 2002. *Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk*: *the Framingham Experience.* Archives of Internal Medicine 162 (16), S. 1867–1872.
115. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
116. Yan L. L., Daviglus M. L., Liu K. et al. 2006. *Midlife Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age.* Journal of the American Medical Association 295 (2), S. 190–198.
117. Zoungas S., Patel A. A., Chalmers J. P. et al. 2010. *Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death.* The New England Journal of Medicine 363 (15), S. 1410–1418.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[21] 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

Tabelle 4-292: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1988 bis Woche 49 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	606940
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	165358
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	812870
4	1 or 2 or 3	816021
5	exp Empagliflozin/	494
6	Empagliflozin.af.	516
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	82
8	864070-44-0.rn.	327
9	5 or 6 or 7 or 8	544
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1170574
11	4 and 9 and 10	277
12	remove duplicates from 11	267

Tabelle 4-293: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	346939
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	98135
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	602326
4	1 or 2 or 3	603693
5	Empagliflozin.af.	184
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	7
7	864070-44-0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	186
9	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
10	4 and 8 and 9	73
11	remove duplicates from 10	70

Tabelle 4-294: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1991 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	14536
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	8026
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	50312
4	1 or 2 or 3	50347
5	Empagliflozin.af.	104
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	8
7	5 or 6	105
8	4 and 7	97
9	remove duplicates from 8	94

Tabelle 4-295: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2015	
Zeitsegment	2005 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4641
2	Empagliflozin.af.	0
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	0
4	2 or 3	0
5	1 and 4	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-296: Suchstrategie für RCT mit dem zu für indirekte Vergleiche – Empagliflozin

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1988 bis 2015 Woche 49
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	606940
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	165358
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	812870
4	1 or 2 or 3	816021
5	exp Empagliflozin/	494
6	Empagliflozin.af.	516
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	82
8	864070-44-0.rn.	327
9	5 or 6 or 7 or 8	544
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1170574
11	4 and 9 and 10	277
12	remove duplicates from 11	267

Tabelle 4-297: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE – Empagliflozin

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	346939
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	98135
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	602326
4	1 or 2 or 3	603693
5	Empagliflozin.af.	184
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	7
7	864070-44-0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	186
9	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
10	4 and 8 and 9	73
11	remove duplicates from 10	70

Tabelle 4-298: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials – Empagliflozin

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1991 bis Oktober 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	14536
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	8026
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	50312
4	1 or 2 or 3	50347
5	Empagliflozin.af.	104
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	8
7	5 or 6	105
8	4 and 7	97
9	remove duplicates from 8	94

Tabelle 4-299: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews – Empagliflozin

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2015	
Zeitsegment	2005 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4641
2	Empagliflozin.af.	0
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	0
4	2 or 3	0
5	1 and 4	0

Tabelle 4-300: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1988 bis Woche 49 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	606940
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	165358
3	(T2D or T2DM or NIDDM or (diabet* or dm)).af.	812870
4	1 or 2 or 3	816021
5	exp glimepiride/	5245
6	exp glibenclamide/	19039
7	exp glipizide/	4494
8	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	25409
9	(10238-21-8 or 93479-97-1 or 29094-61-9).rn.	22413
10	exp sulfonylurea/	10221
11	exp sulfonylurea derivative/	42607
12	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	21534
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	46098
14	exp metformin/	39753
15	metformin*.af.	41428
16	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	33591
17	14 or 15 or 16	41428
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. or double blind*.tw.	1170574
19	4 and 13 and 17 and 18	4405
20	remove duplicates from 19	4364

Tabelle 4-301: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.12.2015
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	346939
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	98135
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	602326
4	1 or 2 or 3	603693
5	exp glyburide/	5833
6	exp glipizide/	689
7	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	11332
8	(10238-21-8 or 93479-97-1 or 29094-61-9).rn.	0
9	exp sulfonylurea compounds/	17023
10	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	11021
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	24942
12	exp metformin/	8696
13	metformin*.af.	13477
14	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
15	12 or 13 or 14	13477
16	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
17	4 and 11 and 15 and 16	1008
18	remove duplicates from 17	948

Tabelle 4-302: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.12.2015	
Zeitsegment	1991 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	14536
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	8026
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	50312
4	1 or 2 or 3	50347
5	exp glyburide/	478
6	exp glipizide/	131
7	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	1538
8	exp sulfonylurea compounds/	1259
9	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	1653
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	2669
11	exp metformin/	1445
12	metformin*.af.	3634
13	11 or 12	3634
14	4 and 10 and 13	1183
15	remove duplicates from 14	1158

Tabelle 4-303: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.12.2015	
Zeitsegment	2005 bis November 2015	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4641
2	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	37
3	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	61
4	2 or 3	72
5	metformin*.af.	138
6	1 and 4 and 5	53
7	remove duplicates from 6	53

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-304: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Interventions]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	39

Tabelle 4-305: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773") AND Diabetes
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	25

Tabelle 4-306: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	?Empagliflozin? [Active substance] ODER ?BI 10773? [Active substance] ODER ?Empagliflozin? [Title] ODER ?BI 10773? [Title] ODER ?Empagliflozin? [Product name/code] ODER ?BI 10773? [Product name/code] ODER ?Empagliflozin? [Textfelder] ODER ?BI 10773? [Textfelder]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	18.12.2015
Treffer	16

Tabelle 4-307: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	194 Treffer für 51 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-308: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov – Empagliflozin

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Interventions]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	39

Tabelle 4-309: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR – Empagliflozin

Datenbank	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773") AND Diabetes
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	25

Tabelle 4-310: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund – Empagliflozin

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	?Empagliflozin? [Active substance] ODER ?BI 10773? [Active substance] ODER ?Empagliflozin? [Title] ODER ?BI 10773? [Title] ODER ?Empagliflozin? [Product name/code] ODER ?BI 10773? [Product name/code] ODER ?Empagliflozin? [Textfelder] ODER ?BI 10773? [Textfelder]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	18.12.2015
Treffer	16

Tabelle 4-311: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP – Empagliflozin

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	194 Treffer für 51 Studien

Tabelle 4-312: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Metformin AND (Glimepiride OR Glipizide OR Glibenclamide OR Sulfonylurea OR Sulphonylurea) [Intervention]] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [Phase]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	220

Tabelle 4-313: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbank	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	Diabetes AND Metformin AND ("Glimepiride" OR "Glipizide" OR "Glibenclamide" OR "Sulfonylurea" OR ”Sulphonylurea”)
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	193

Tabelle 4-314: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glibenclamide? [Active substance] (0) Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glimepiride? [Active substance] (3) Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glipizide? [Active substance] (1) Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Sulfonylurea? [Active substance] (0) Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Sulphonylurea? [Active substance] (1)
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	18.12.2015
Treffer	5

Tabelle 4-315: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP – zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Glibenclamide AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND Glimepiride AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND Glipizide AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND sulfonylurea AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND sulphonylurea AND Metformin [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	16.12.2015
Treffer	65 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Es wurden fünf Dokumente im Volltext gesichtet, von denen fünf als relevant befunden wurden. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurden sechs Dokumente im Volltext gesichtet, von denen sechs als relevant befunden wurden. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Für die Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich wurden acht Publikationen im Volltext gesichtet, von denen vier als relevant erachtet wurden. Vier Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

1. Anonymous. 2015. *Correction To Comparison Of Empaglifl Ozin And Glimepiride As Add-On To Metformin In Patients With Type 2 Diabetes: A 104-Week Randomised, Active-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Trial Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 691-700.* The Lancet Diabetes and Endocrinology 3 (3), S. e2.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

2. Nauck M. A., Frid A., Hermansen K. et al. 2009. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study.*. Diabetes Care 32 (1), S. S. 84–90.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

3. Nauck M. A., Frid A., Hermansen K. et al. 2013. *Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study*. Diabetes, Obesity and Metabolism 15 (3), S. 204–212.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

4. Ridderstrale M., Svaerd R., Zeller C., Kim G., Woerle H.-J. und Broedl U. C. 2013. *Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control.* Cardiovascular Diabetology 12 (1), S. 129.

Ausschlussgrund: Es liegen keine ausreichenden Informationen vor.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 131 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1245.23, 1245.31 und 1245.28 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31 und 1245.28 konnten in 13 Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 118 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01370005 / 2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

2. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients*: *NCT00789035 / EudraCT No 2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

3. Clinicaltrials.gov 2014. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*: *NCT00885118*. Studiennummer des Sponsors: *1245.15*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

4. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects*: *NCT01248364 / 2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

5. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00749190 / EudraCT 2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

6. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01011868 / 2009-013668-38*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E2.

7. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment*: *NCT01164501 / 2009-016179-31*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E1.

8. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin*: *NCT01210001 / 2009-016154-40*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E2.

9. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01177813 / 2009-016243-20*. Studiennummer des Sponsors: *1245.20*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and

Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01984606 / 2013-000060-29*. Studiennummer des Sponsors: *1245.22.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

11. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01368081*. Studiennummer des Sponsors: *1245.52.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

12. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01193218*. Studiennummer des Sponsors: *1245.38.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

13. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension*: *NCT00881530 / 2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E3.

14. Clinicaltrials.gov 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01947855*. Studiennummer des Sponsors: *1245.35.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01306214 / 2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

16. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*: *NCT01392560*. Studiennummer des Sponsors: *1245.46.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

17. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01719003 / 2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

18. Clinicaltrials.gov 2015. *24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension*: *NCT02182830*. Studiennummer des Sponsors: *1245.29.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182830, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

19. Clinicaltrials.gov 2015. *A 16 Weeks Study on Efficacy and Safety of Two Doses of Empagliflozin (BI 10773) (Once Daily Versus Twice Daily) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Preexisting Metformin Therapy*: *NCT01649297 / 2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

20. Clinicaltrials.gov 2015. *BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)*: *NCT01131676 / 2009-016178-33*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

21. Clinicaltrials.gov 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics*: *NCT01001962*. Studiennummer des Sponsors: *PREHYPERTENSION*. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

22. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*: *NCT01867307*. Studiennummer

des Sponsors: *1245.66.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

23. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function*: *NCT02471963*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA.* University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

24. Clinicaltrials.gov 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology*: *NCT02401880*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

25. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients*: *NCT01422876 / 2011-000383-10*. Studiennummer des Sponsors: *1275.1*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

26. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02589639*. Studiennummer des Sponsors: *1245.107.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

27. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02453555*. Studiennummer des Sponsors: *1275.19.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

28. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days*: *NCT01969747 / 2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

29. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 Diabetes Over 52 Weeks (EASE-2)*: *NCT02414958 / 2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414958, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

30. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy Over 26 Weeks in Patients With T1DM (EASE-3)*: *NCT02580591 / 2014-005256-26*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580591, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

31. Clinicaltrials.gov 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes*: *NCT01778049 / 2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

32. Clinicaltrials.gov 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02489968*. Studiennummer des Sponsors: *1275.13.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

33. Clinicaltrials.gov 2015. *Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA*: *NCT02589626*. Studiennummer des Sponsors: *1245.106.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

34. Clinicaltrials.gov 2015. *Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors*: *NCT02528019*. Studiennummer des Sponsors: *Anti-athero.* Kurume University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

35. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01734785 / 2012-002270-31*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

36. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.*: *2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

37. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d.*: *2009-016243-20*. Studiennummer des Sponsors: *1245.20.* SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

38. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in .*: *2009-016178-33*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25.* Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

39. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.*: *2009-016179-31*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36.* Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

40. EU-Clinical Trials Register 2010. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor .*: *2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

41. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

42. EU-Clinical Trials Register 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.*: *2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

43. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.*: *2009-013668-38*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

44. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients.*: *2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000347-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

45. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed .*: *2012-002270-31*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9.* Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

46. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.*: *2009-016154-40*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19.* Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

47. EU-Clinical Trials Register 2013. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 .*: *2011-000383-10*. Studiennummer des Sponsors: *1275.1*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

48. EU-Clinical Trials Register 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with typ.*: *2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

49. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.*: *2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

50. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10.*: *2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004354-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

51. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, .*: *2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

52. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 2.*: *2014-005256-26*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72*. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005256-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

53. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 5.*: *2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001922-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

54. EU-Clinical Trials Register 2015. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz.*: *2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

55. EU-Clinical Trials Register 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *2014-004895-48*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004895-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

56. EU-Clinical Trials Register 2015. *Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation*: *2014-003053-34*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003053-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

57. EU-Clinical Trials Register 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY)*: *2014-003313-28*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

58. Pharmnet.Bund 2009. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy*: *2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

59. Pharmnet.Bund 2009. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control*: *2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

60. Pharmnet.Bund 2011. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

61. Pharmnet.Bund 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus*: *2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

62. Pharmnet.Bund 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulinregimen alone or with metformin*: *2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-

bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

63. Pharmnet.Bund 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control*: *2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

64. Pharmnet.Bund 2013. *An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT, type 2 diabetes mellitus and healthy subjects*: *2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

65. Pharmnet.Bund 2014. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus*: *2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

66. Pharmnet.Bund 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10 mg, and 25 mg empagliflozin as adjunctive to insulin in patients with type 1 diabetes mellitus (EASE-2)*: *2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

67. Pharmnet.Bund 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 52 weeks in patients with Type 1 diabetes mellitus (EASE-2)*: *2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

68. Pharmnet.Bund 2015. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo,administered as oral fixed dose combination with empagliflozin 10 mgor 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus andinsufficient glycaemic control after 16 weeks of treatment withempagliflozin 10 mg or 25 mg on metformin background therapy*: *2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

69. Pharmnet.Bund 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *2014-004895-48*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

70. Pharmnet.Bund 2015. *Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation*: *2014-003053-34*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

71. Pharmnet.Bund 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY)*: *2014-003313-28*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

72. WHO ICTRP 2012. *12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2011-000347-25-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

73. WHO ICTRP 2012. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *EUCTR2008-007938-21-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24*. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

74. WHO ICTRP 2012. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy*: *EUCTR2008-000641-54-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

75. WHO ICTRP 2012. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control*: *EUCTR2008-000640-14-DE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

76. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk*: *EUCTR2009-016178-33-NL*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

77. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin*: *EUCTR2009-016154-40-GR*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19*. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

78. WHO ICTRP 2012. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT and type 2 diabetes mellitus - ND*: *EUCTR2010-018708-99-IT*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

79. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment*: *EUCTR2009-016179-31-NL*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36.* Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

80. WHO ICTRP 2013. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *EUCTR2009-013668-38-IE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

81. WHO ICTRP 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *EUCTR2010-019968-37-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

82. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination iin treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients*: *EUCTR2011-000383-10-EE*. Studiennummer des Sponsors: *1275.1.* Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000383-10-EE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

83. WHO ICTRP 2014. *Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2009-016243-20-BE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.20*. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

84. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy of empagliflozin in two different daily doses as add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus*: *EUCTR2012-000905-53-EE*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

85. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2010-021375-92-GB*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

86. WHO ICTRP 2015. *4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00558571*. Studiennummer des Sponsors: *1245.4*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558571, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

87. WHO ICTRP 2015. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*: *NCT00885118*. Studiennummer des Sponsors: *1245.15*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

88. WHO ICTRP 2015. *A study to evaluate the effect and safety of linagliptin 5 mg administered in combination with empagliflozin 10 mg or 25 mg in patients with type 2 diabetes mellitus whose glucose levels have not been controlled after 16 weeks of treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg and metformin*: *EUCTR2012-002271-34-PT*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

89. WHO ICTRP 2015. *BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*: *SLCTR/2011/008*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25*. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR%2F2011%2F008, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

90. WHO ICTRP 2015. *Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability*: *NCT01211197*. Studiennummer des Sponsors: *1276.5*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211197, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

91. WHO ICTRP 2015. *Clinical study with randomly into groups divided patients (investigational or ineffective control medication), where neither the doctor nor the patient's know the assignment, to determine the effect of the investigational product (Empagliflozin) on the circulation in the smallest vessels of the body*: *EUCTR2014-003053-34-DE*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003053-34-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

92. WHO ICTRP 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics*: *NCT01001962*. Studiennummer des Sponsors: *PREHYPERTENSION*. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

93. WHO ICTRP 2015. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*: *NCT01867307*. Studiennummer des Sponsors: *1245.66*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

94. WHO ICTRP 2015. *Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function*: *NCT02471963*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

95. WHO ICTRP 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology*: *NCT02401880*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

96. WHO ICTRP 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *EUCTR2014-004895-48-DE*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

97. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01984606*. Studiennummer des Sponsors: *1245.22*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

98. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02589639*. Studiennummer des Sponsors: *1245.107*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

99. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01368081*. Studiennummer des Sponsors: *1245.52*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

100. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01193218*. Studiennummer des Sponsors: *1245.38.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

101. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02453555*. Studiennummer des Sponsors: *1275.19.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

102. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days*: *EUCTR2011-004354-25-DE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

103. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 diabetes over 52 weeks (EASE-2)*: *EUCTR2014-001922-14-GB*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69.* Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001922-14-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

104. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with T1DM (EASE-3)*: *EUCTR2014-005256-26-SE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72.* Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005256-26-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

105. WHO ICTRP 2015. *Examination of the effect by taking the sodium glucose transporter 2 inhibitor everyday or only when a patient thinks it to be necessary for type 2 diabetes patients controlled inadequately*: *JPRN-UMIN000019253*. Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019253, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

106. WHO ICTRP 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02489968*. Studiennummer des Sponsors: *1275.13*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

107. WHO ICTRP 2015. *Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA*: *NCT02589626*. Studiennummer des Sponsors: *1245.106*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

108. WHO ICTRP 2015. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01276288*. Studiennummer des Sponsors: *1245.42*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276288, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

109. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02121483*. Studiennummer des Sponsors: *1245.87*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121483, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

110. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment*: *NCT01907113*. Studiennummer des Sponsors: *1245.12*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907113, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

111. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01316341*. Studiennummer des Sponsors: *1245.44*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316341, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

112. WHO ICTRP 2015. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01947855*. Studiennummer des Sponsors: *1245.35*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

113. WHO ICTRP 2015. *Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01581658*. Studiennummer des Sponsors: *1245.53*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581658, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

114. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*: *NCT01392560*. Studiennummer des Sponsors: *1245.46*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

115. WHO ICTRP 2015. *Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2012-002270-31-ES*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9*. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

116. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets*: *NCT01924767*. Studiennummer des Sponsors: *1245.2*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924767, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

117. WHO ICTRP 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and lipid content of myocardium (EMPATROPHY)*: *EUCTR2014-003313-28-DE*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003313-28-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

118. WHO ICTRP 2015. *The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus*: *CTRI/2012/04/002555*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI%2F2012%2F04%2F002555, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche in den Studienregistern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 131 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1245.23, 1245.31, 1245.28 und 1275.1 (Abschnitt 4.3.2.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31, 1245.28 und 1275.1 konnten in 16 Registereinträgen, die in Tabelle 4-91 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 115 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01370005 / 2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

2. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients*: *NCT00789035 / EudraCT No 2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

3. Clinicaltrials.gov 2014. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*: *NCT00885118*. Studiennummer des Sponsors: *1245.15.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

4. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects*: *NCT01248364 / 2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

5. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00749190 / EudraCT 2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E6.

6. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01011868 / 2009-013668-38*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E2.

7. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment*: *NCT01164501 / 2009-016179-31*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E1.

8. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin*: *NCT01210001 / 2009-016154-40*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E2.

9. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01177813 / 2009-016243-20*. Studiennummer des Sponsors: *1245.20*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813, abgerufen am: 16.12.2015.

   Ausschlussgrund: E2.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01984606 / 2013-000060-29*. Studiennummer des

Sponsors: *1245.22.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

11. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01368081*. Studiennummer des Sponsors: *1245.52.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

12. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01193218*. Studiennummer des Sponsors: *1245.38.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

13. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension*: *NCT00881530 / 2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E3.

14. Clinicaltrials.gov 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01947855*. Studiennummer des Sponsors: *1245.35.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01306214 / 2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

16. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*: *NCT01392560*. Studiennummer des Sponsors: *1245.46.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

17. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01719003 / 2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

18. Clinicaltrials.gov 2015. *24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension*: *NCT02182830*. Studiennummer des Sponsors: *1245.29*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182830, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

19. Clinicaltrials.gov 2015. *A 16 Weeks Study on Efficacy and Safety of Two Doses of Empagliflozin (BI 10773) (Once Daily Versus Twice Daily) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Preexisting Metformin Therapy*: *NCT01649297 / 2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

20. Clinicaltrials.gov 2015. *BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)*: *NCT01131676 / 2009-016178-33*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

21. Clinicaltrials.gov 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics*: *NCT01001962*. Studiennummer des Sponsors: *PREHYPERTENSION*. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

22. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*: *NCT01867307*. Studiennummer des Sponsors: *1245.66*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

23. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function*: *NCT02471963*. Studiennummer des

Sponsors: *CRC2014EMPA*. University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

24. Clinicaltrials.gov 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology*: *NCT02401880*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

25. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02589639*. Studiennummer des Sponsors: *1245.107*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

26. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02453555*. Studiennummer des Sponsors: *1275.19*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

27. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days*: *NCT01969747 / 2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

28. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 Diabetes Over 52 Weeks (EASE-2)*: *NCT02414958 / 2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414958, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

29. Clinicaltrials.gov 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy Over 26 Weeks in Patients With T1DM (EASE-3)*: *NCT02580591 / 2014-005256-26*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580591, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

30. Clinicaltrials.gov 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes*: *NCT01778049 / 2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

31. Clinicaltrials.gov 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02489968*. Studiennummer des Sponsors: *1275.13.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

32. Clinicaltrials.gov 2015. *Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA*: *NCT02589626*. Studiennummer des Sponsors: *1245.106.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

33. Clinicaltrials.gov 2015. *Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors*: *NCT02528019*. Studiennummer des Sponsors: *Anti-athero.* Kurume University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

34. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01734785 / 2012-002270-31*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9.* Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

35. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.*: *2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

36. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d.*: *2009-016243-*

20. Studiennummer des Sponsors: *1245.20.* SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

37. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in .*: *2009-016178-33*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25.* Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

38. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.*: *2009-016179-31*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36.* Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

39. EU-Clinical Trials Register 2010. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor .*: *2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39.* Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

40. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

41. EU-Clinical Trials Register 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.*: *2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

42. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.*: *2009-013668-38*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

43. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients.*: *2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000347-25, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

44. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed .*: *2012-002270-31*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9*. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

45. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.*: *2009-016154-40*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19*. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

46. EU-Clinical Trials Register 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with typ.*: *2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

47. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.*: *2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

48. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10.*: *2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004354-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

49. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, .*: *2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

50. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 2.*: *2014-005256-26*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72*. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005256-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

51. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 5.*: *2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001922-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

52. EU-Clinical Trials Register 2015. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empagliflozin*.: *2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

53. EU-Clinical Trials Register 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *2014-004895-48*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004895-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

54. EU-Clinical Trials Register 2015. *Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation*: *2014-003053-34*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003053-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

55. EU-Clinical Trials Register 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY)*: *2014-003313-28*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

56. Pharmnet.Bund 2009. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy*: *2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

57. Pharmnet.Bund 2009. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control*: *2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-

bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

58. Pharmnet.Bund 2011. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *2008-007938-21*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

59. Pharmnet.Bund 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus*: *2011-000347-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

60. Pharmnet.Bund 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mgadministered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulinregimen alone or with metformin*: *2010-019968-37*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

61. Pharmnet.Bund 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control*: *2012-000905-53*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

62. Pharmnet.Bund 2013. *An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT, type 2 diabetes mellitus and healthy subjects*: *2010-018708-99*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

63. Pharmnet.Bund 2014. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus*: *2010-021375-92*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

64. Pharmnet.Bund 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10 mg, and 25 mg empagliflozin as adjunctive to insulin in patients with type 1 diabetes mellitus (EASE-2)*: *2011-004354-25*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

65. Pharmnet.Bund 2015. *A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 52 weeks in patients with Type 1 diabetes mellitus (EASE-2)*: *2014-001922-14*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

66. Pharmnet.Bund 2015. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo,administered as oral fixed dose combination with empagliflozin 10 mgor 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus andinsufficient glycaemic control after 16 weeks of treatment withempagliflozin 10 mg or 25 mg on metformin background therapy*: *2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

67. Pharmnet.Bund 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *2014-004895-48*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen

am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

68. Pharmnet.Bund 2015. *Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation*: *2014-003053-34*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA.* IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

69. Pharmnet.Bund 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY)*: *2014-003313-28*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

70. WHO ICTRP 2012. *12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2011-000347-25-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

71. WHO ICTRP 2012. *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients*: *EUCTR2008-007938-21-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.24.* Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

72. WHO ICTRP 2012. *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy*: *EUCTR2008-000641-54-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.10.* Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

73. WHO ICTRP 2012. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control*: *EUCTR2008-000640-14-DE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.9*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

74. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk*: *EUCTR2009-016178-33-NL*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

75. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin*: *EUCTR2009-016154-40-GR*. Studiennummer des Sponsors: *1245.19*. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

76. WHO ICTRP 2012. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT and type 2 diabetes mellitus - ND*: *EUCTR2010-018708-99-IT*. Studiennummer des Sponsors: *1245.39*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

77. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment*: *EUCTR2009-016179-31-NL*. Studiennummer des Sponsors: *1245.36*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

78. WHO ICTRP 2013. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control*: *EUCTR2009-013668-38-IE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.33*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

79. WHO ICTRP 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin*: *EUCTR2010-019968-37-FI*. Studiennummer des Sponsors: *1245.49*. Boehringer Ingelheim Finland KY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

80. WHO ICTRP 2014. *Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2009-016243-20-BE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.20*. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E2.

81. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy of empagliflozin in two different daily doses as add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus*: *EUCTR2012-000905-53-EE*. Studiennummer des Sponsors: *1276.10*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

82. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2010-021375-92-GB*. Studiennummer des Sponsors: *1276.1*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

83. WHO ICTRP 2015. *4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00558571*. Studiennummer des Sponsors: *1245.4*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558571, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

84. WHO ICTRP 2015. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*: *NCT00885118*. Studiennummer des Sponsors: *1245.15*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885118, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

85. WHO ICTRP 2015. *A study to evaluate the effect and safety of linagliptin 5 mg administered in combination with empagliflozin 10 mg or 25 mg in patients with type 2 diabetes mellitus whose glucose levels have not been controlled after 16 weeks of treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg and metformin*: *EUCTR2012-002271-34-PT*. Studiennummer des Sponsors: *1275.10*. Unilfarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

86. WHO ICTRP 2015. *BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*: *SLCTR/2011/008*. Studiennummer des Sponsors: *1245.25*. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR%2F2011%2F008, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1 nicht ausreichend erfüllt.

87. WHO ICTRP 2015. *Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability*: *NCT01211197*. Studiennummer des Sponsors: *1276.5*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211197, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

88. WHO ICTRP 2015. *Clinical study with randomly into groups divided patients (investigational or ineffective control medication), where neither the doctor nor the patient's know the assignment, to determine the effect of the investigational product (Empagliflozin) on the circulation in the smallest vessels of the body*: *EUCTR2014-003053-34-DE*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003053-34-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

89. WHO ICTRP 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE(r) (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics*: *NCT01001962*. Studiennummer des Sponsors: *PREHYPERTENSION*. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001962, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

90. WHO ICTRP 2015. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*: *NCT01867307*. Studiennummer des Sponsors: *1245.66*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867307, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E1.

91. WHO ICTRP 2015. *Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function*: *NCT02471963*. Studiennummer des Sponsors: *CRC2014EMPA*. University of Erlangen-Nürnberg Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471963, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

92. WHO ICTRP 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology*: *NCT02401880*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401880, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

93. WHO ICTRP 2015. *Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment*: *EUCTR2014-004895-48-DE*. Studiennummer des Sponsors: *EMLIN-001*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

    Ausschlussgrund: E6.

94. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01984606*. Studiennummer des Sponsors: *1245.22*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

95. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02589639*. Studiennummer des Sponsors: *1245.107*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589639, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

96. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01368081*. Studiennummer des Sponsors: *1245.52*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

97. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01193218*. Studiennummer des Sponsors: *1245.38*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193218, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

98. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02453555*. Studiennummer des Sponsors: *1275.19*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

99. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days*: *EUCTR2011-004354-25-DE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.78*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

100. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 diabetes over 52 weeks (EASE-2)*: *EUCTR2014-001922-14-GB*. Studiennummer des Sponsors: *1245.69*. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001922-14-GB,

abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

101. WHO ICTRP 2015. *Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with T1DM (EASE-3)*: *EUCTR2014-005256-26-SE*. Studiennummer des Sponsors: *1245.72*. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005256-26-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

102. WHO ICTRP 2015. *Examination of the effect by taking the sodium glucose transporter 2 inhibitor everyday or only when a patient thinks it to be necessary for type 2 diabetes patients controlled inadequately*: *JPRN-UMIN000019253*. Toho University School of Medicine, Division of diabetes, metabolism and endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019253, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

103. WHO ICTRP 2015. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02489968*. Studiennummer des Sponsors: *1275.13*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489968, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

104. WHO ICTRP 2015. *Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA*: *NCT02589626*. Studiennummer des Sponsors: *1245.106*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589626, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

105. WHO ICTRP 2015. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01276288*. Studiennummer des Sponsors: *1245.42*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276288, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

106. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02121483*. Studiennummer des Sponsors: *1245.87*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121483, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

107. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment*: *NCT01907113*. Studiennummer des Sponsors: *1245.12*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907113, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

108. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01316341*. Studiennummer des Sponsors: *1245.44*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316341, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

109. WHO ICTRP 2015. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01947855*. Studiennummer des Sponsors: *1245.35*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947855, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

110. WHO ICTRP 2015. *Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01581658*. Studiennummer des Sponsors: *1245.53*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581658, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

111. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*: *NCT01392560*. Studiennummer des Sponsors: *1245.46*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392560, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

112. WHO ICTRP 2015. *Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2012-002270-31-ES*. Studiennummer des Sponsors: *1275.9*. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES,

abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E2.

113. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets*: *NCT01924767*. Studiennummer des Sponsors: *1245.2*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924767, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

114. WHO ICTRP 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and lipid content of myocardium (EMPATROPHY)*: *EUCTR2014-003313-28-DE*. Studiennummer des Sponsors: *CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003313-28-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

115. WHO ICTRP 2015. *The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus*: *CTRI/2012/04/002555*. Studiennummer des Sponsors: *1245.48.* BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI%2F2012%2F04%2F002555, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

Die Suche in den Studienregistern nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Die Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergab 483 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1218.20, 1245.23, 1245.31 und 1245.28 (4.3.2.1.1) ausgeschlossen. Die aus den Studienregistereinträgen eingeschlossenen Studien 1245.23, 1245.31, 1245.28 und 1218.20 wurden in neun Registereinträgen, die in Tabelle 4-91 genannt sind, identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 474 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2007. *Phase III Study for Glimepiride + Metformin Hydrochloride (Amaryl M) Slow Release (SR)*: *NCT00437554 / GLIME_L_01019*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437554, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

2. Clinicaltrials.gov 2008. *Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes*: *NCT00641407 / DGMM-01/2006*. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

3. Clinicaltrials.gov 2008. *BMS-646256 in Obese and Overweight Type 2 Diabetics*: *NCT00541567 / S319.2.002|EudraCT No. 2007-005124-32*. Solvay Pharmaceuticals|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541567, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

4. Clinicaltrials.gov 2008. *Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose*: *NCT00150410 / A2171017*. Pfizer|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

5. Clinicaltrials.gov 2008. *Evaluate the Role of Adding Amaryl to Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Unresponsive to Maximum Dose Metformin & Thiazolidinedione*: *NCT00044447 / HOE490/4033*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044447, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

6. Clinicaltrials.gov 2009. *24-Hour Glycemia: Rosiglitazone Versus Glimepiride In Type 2 Diabetes*: *NCT00318656 / 104988|AVAF4003*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318656, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

7. Clinicaltrials.gov 2009. *A Glycemic Control Evaluation of Glimepiride Versus Rimonabant on Top of Metformin in Type 2 Diabetes*: *NCT00449605 / EFC10007|EUDRACT: 2006-005385-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449605, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

8. Clinicaltrials.gov 2009. *A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Trial With AMG 108 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00661921 / 20070212*. Amgen

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661921, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

9. Clinicaltrials.gov 2009. *AVANDAMET Versus Metformin And Sulphonylurea In People With Poorly Controlled Type 2 Diabetes*: *NCT00359112 / AVM100264*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359112, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

10. Clinicaltrials.gov 2009. *Comparison of the Efficacy and Safety Between Pioglitazone and Placebo Added to Combination Therapy in Type 2 Diabetes*: *NCT00991055 / HR-96-61*. National Cheng-Kung University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991055, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

11. Clinicaltrials.gov 2009. *Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress*: *NCT00699322 / KCMC08MI081*. The Catholic University of Korea|MSD Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

12. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics*: *NCT00783744 / HOE901_4027*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

13. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients*: *NCT00347100 / LANTU_L_01051*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

14. Clinicaltrials.gov 2009. *Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy*: *NCT00174642 / HMR1964A_3506|EUDRACT # : 2004-002036-25*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

15. Clinicaltrials.gov 2009. *Prevention of Instent Renarrowing With Aggressive Glucose Lowering With Pioglitazone in Diabetic Patients*: *NCT00819325 / NSHRF #404N-01|NSHRF grant #404N-01*. Queen Elizabeth II Health Sciences Centre|Nova Scotia Health Research Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819325, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

16. Clinicaltrials.gov 2010. *A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator*: *NCT00631007 / INT131-007*. InteKrin Therapeutics I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

17. Clinicaltrials.gov 2010. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT01206712 / SAN-FORST-001*. ikfe-CRO GmbH|Sanofi|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

18. Clinicaltrials.gov 2010. *Effect of Oral Combination Therapy in a Single Dosage Form in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00941161 / DMGlime-04*. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941161, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

19. Clinicaltrials.gov 2010. *Effects of Acarbose Versus Glibenclamide on MAGE and Oxidative Stress in Patients With Type 2 DM*: *NCT00417729 / IRB951004/C06211*. Taichung Veterans General Hospital|Taipei Veterans General Hospital, Taiwan|Changhua Christian Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417729, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

20. Clinicaltrials.gov 2010. *Efficacy of Pioglitazone/Metformin Combination Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia*: *NCT00770653 / ATS K024|2006-004455-37|D-PIO-114|U1111-1114-1678*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770653, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

21. Clinicaltrials.gov 2010. *Rosiglitazone-Metformin Combination Versus Metformin-Sulfonylurea Combination On Beta-Cell Function In Type 2 Diabetes*: *NCT00367055 / 101765|AVAF4001*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367055, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

22. Clinicaltrials.gov 2010. *Study Comparing Muraglitazar With Glimepiride in Type 2 Diabetics Who Are Not Controlled With Metformin Alone*: *NCT00095030 / CV168-048*. Bristol-Myers Squibb|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095030, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

23. Clinicaltrials.gov 2011. *A Research Study to Assess the Mechanism By Which Glucovance, Metformin, and Glyburide Work To Control Glucose Levels In Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00035568 / CV138-062*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035568, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

24. Clinicaltrials.gov 2011. *A Research Study to Determine the Safety and Efficacy of Glucovance Compared to Metformin and Glyburide in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes*: *NCT00035542 / CV138-059*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035542, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

25. Clinicaltrials.gov 2011. *A Study in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01408095 / 14090|I3P-MC-GKBC*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408095, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: Studie zurückgezogen.

26. Clinicaltrials.gov 2011. *A Study of LY2599506 (Oral Agent Medication: Glucokinase Activator 1) in Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01029795 / 13272|I2Q-MC-GMAJ*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029795, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

27. Clinicaltrials.gov 2011. *Comparative Study of HOE490 O (Glimepiride and Metformin) Compared With Placebo on Top of Glimepiride*: *NCT00924573 / EFC10846|HOE490/4045*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924573, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

28. Clinicaltrials.gov 2011. *Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment*: *NCT00046462 / HOE901_4022*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

29. Clinicaltrials.gov 2011. *Efficacy and Safety of Pioglitazone in Treating Subjects With Vascular Complications Associated With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00770835 / IT-PIO-109|2007-003077-44|U1111-1114-3045*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770835, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

30. Clinicaltrials.gov 2011. *Endothelial Disfunction Treatment With Glimepiride/Metformin Combination (Glimetal) in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT01429818 / PET-GLI01*. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429818, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

31. Clinicaltrials.gov 2011. *Glimepiride vs Metformin as Monotherapy in Pediatric Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00353691 / HOE490_4038*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353691, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

32. Clinicaltrials.gov 2011. *Initiation and Titration of Amaryl*: *NCT01144728 / GLMET_L_04718|U1111-1116-9956*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144728, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

33. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin*: *NCT00384215 / HOE901_4020*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

34. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2*

Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control: *NCT00283049 / HOE901_4052*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

35. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy*: *NCT00358124 / HOE901_4014*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

36. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients*: *NCT00360698 / HMR1964A_4002|EUDRACT # : 2005-002614-38*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

37. Clinicaltrials.gov 2011. *Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment*: *NCT01336751 / HOE901_4021*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

38. Clinicaltrials.gov 2011. *Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin)*: *NCT00708578 / LANTU_L_02670*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

39. Clinicaltrials.gov 2011. *Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia*: *NCT01267448 / IRB-10-182*. John H. Stroger Hospital|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

40. Clinicaltrials.gov 2011. *Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone*: *NCT01089790 / DUT-MD-403*. Forest Laboratories|Phenomix (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

41. Clinicaltrials.gov 2011. *Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) on Background Therapy With Glimepiride With or Without Metformin*: *NCT00947557 / DUT-MD-303*. Forest Laboratories|Phenomix (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947557, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

42. Clinicaltrials.gov 2011. *Study on the Prognosis and Effect of Anti-diabetic Drugs on Type-2 Diabetes Mellitus With Coronary Artery Disease*: *NCT00513630 / CCEMD002*. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513630, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

43. Clinicaltrials.gov 2011. *To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing Baseline Diabetes Therapies*: *NCT01068860 / CACZ885I2207*. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

44. Clinicaltrials.gov 2012. *52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period*: *NCT00575588 / D1680C00001|EudraCT number 2007-003998-55*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

45. Clinicaltrials.gov 2012. *A Comparison Between Two Oral Hypoglycemics - Metformin and Glybenclamide for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus*: *NCT01563120 / 0002-11-EMC*. HaEmek Medical Center, Israel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563120, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

46. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Glimepiride as Add on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes*: *NCT01455922 / ITCA 650-CLP-112*. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455922, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

47. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Glimepiride for the Treatment of Type 2 Diabetes*: *NCT01455883 / ITCA 650-CLP-106*. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455883, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

48. Clinicaltrials.gov 2012. *Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea*: *NCT01195090 / 09MMHIS047*. Sung-Chen Liu|Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

49. Clinicaltrials.gov 2012. *ADIponectin and Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Level in Type-2 Diabetes Patients After 12 Weeks of Treatment With GlimepiRide And Metformin Fixed Dose Combination*: *NCT01204580 / GLMET_L_04735|U1111-1116-8173*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204580, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

50. Clinicaltrials.gov 2012. *Compare the Compliance of Patients Treated With Once-daily (od) or Twice-daily (Bid) Glimepiride and Metformin Fixed Combination Therapy*: *NCT01444248 / HANDOK2009.02*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444248, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

51. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy*: *NCT01565096 / ikfe-Vilda-001|2011-004286-32|CLAF237ADE06T*. ikfe-CRO GmbH|Novartis Pharmaceuticals|IKFE Institute for Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565096, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

52. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes*: *NCT00789191 / NN304-3511|2008-001050-40*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

53. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes*: *NCT00427154 / NN1998-1540*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

54. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01547104 / ikfe-Lina-002|2012-000179-17*. Marcus Borchert|ikfe-CRO GmbH|Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547104, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

55. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes*: *NCT00619697 / BIASP-1564*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

56. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes*: *NCT00469586 / NN1998-1787|2006-004623-12*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

57. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656 as Add-on Treatment to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus (TD2M) Patients*: *NCT01020123 / D1020C00009*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020123, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

58. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluation of Food Effect on the Pharmacokinetics of Sustained Release Metformin in Healthy Indian Volunteers*: *NCT01561976 / 116519*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561976, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

59. Clinicaltrials.gov 2012. *Galvus on Met Phase 4 Study : Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Early Combination of Vildagliptin and Metformin in Patients With Type 2*

Diabetes Mellitus: *NCT00975065 / CLAF237AKR03T*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975065, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

60. Clinicaltrials.gov 2012. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study)*: *NCT00562172 / LANTU_L_02193*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

61. Clinicaltrials.gov 2012. *Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With Sulfonylurea or Metformin in Participants With Type 2 Diabetes in Japan*: *NCT01318135 / SYR-322/OCT-005|JapicCTI-090902|U1111-1119-6196*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318135, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

62. Clinicaltrials.gov 2012. *Observational Study to Assess Glycosylated Hemoglobin Changes After 6 Months of Treatment With Pioglitazone*: *NCT00449553 / H6E-CP-GLAR|U1111-1114-2473*. Takeda|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449553, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

63. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride*: *NCT01233622 / CLAF237A23152|EudraCT 2010-021097-11*. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233622, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

64. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00755846 / SYR-322-003|U1111-1113-8352*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

65. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function*: *NCT00494312 / 01-00-TL-OPI-506|U1111-1114-1564*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

66. Clinicaltrials.gov 2012. *Saxagliptin Triple Oral Therapy*: *NCT01128153 / D1680L00006|CV181-117*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

67. Clinicaltrials.gov 2012. *Study of Metabolic and Haemodynamic Effects of Metformin and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01509001 / SILVAMER|CUNHAMR*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509001, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

68. Clinicaltrials.gov 2012. *Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00106340 / CLAF237A2308*. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106340, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

69. Clinicaltrials.gov 2013. *A Clinical Trial to Study the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of P2202 in Patients of Type 2 Diabetes*: *NCT01674348 / P2202/47/10*. Piramal Enterprises Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674348, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

70. Clinicaltrials.gov 2013. *A Long-term Trial to Compare the Effects of Liraglutide and Sulphonylurea (Glimepiride) Both in Combination With Metformin on Clinical, Endothelial and Image Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01593137 / FFC-0001|2012-000311-87*. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593137, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

71. Clinicaltrials.gov 2013. *Avandia(tm) + Amaryl(tm) or Avandamet(tm) Compared With Metformin (AVALANCHE(tm) Study)*: *NCT00131664 / AVM103436*. Canadian Heart Research Centre|GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131664, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

72. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Vildagliptin vs. Glibenclamide on Circulating Endothelial Progenitor Cell Number Type 2 Diabetes*: *NCT01822548 / 2012-005399-32*. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822548, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

73. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00856284 / SYR-322_305|2008-007444-34|U1111-1111-7397|HKCTR-862|DOH-27-0709-2825|09/H0703/66|NMRR-09-203-3590*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856284, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

74. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT00680745 / D1690C00005*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

75. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01084005 / 1218.63|2009-015255-25*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

76. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy/Safety Study of Amaryl(r)M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl(r) 4 mg Both in Combination With Lantus(r) in Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00913367 / HANDOK2008.10*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

77. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy Study of JTT-130 in Obese Type 2 Diabetic Patients*: *NCT00929539 / AT130-G-08-006*. Akros Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929539, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

78. Clinicaltrials.gov 2013. *Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin*: *NCT01006603 / D1680L00002*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

79. Clinicaltrials.gov 2013. *Study Comparing Efficacy and Safety of Amaryl M and Metformin Uptitraion to Type 2 DM*: *NCT00612144 / GLIME_L_02861*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612144, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

80. Clinicaltrials.gov 2013. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy*: *NCT00474838 / KIIT-KMC-0701*. Kyunghee University Medical Center|Korea University Guro Hospital|Hanyang University|Inha University Hospital|Ajou University|Sanofi|East West Neo Medical Center|The Catholic University of Korea|Jeju National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

81. Clinicaltrials.gov 2013. *The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and SUlphonylurea)*: *NCT01106625 / CR017005|28431754DIA3002*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106625, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

82. Clinicaltrials.gov 2013. *The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy*: *NCT01618162 / NN9068-3951|2012-000140-97|U1111-1126-9776*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

83. Clinicaltrials.gov 2013. *Vildagliptin Compared to Gliclazide as Dual Therapy With Metformin in Muslim Patients With Type 2 Diabetes Fasting During Ramadan*: *NCT01758380 / CLAF237A2411|2011-005499-41*. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758380, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

84. Clinicaltrials.gov 2014. *A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea*: *NCT01381900 / CR018541|28431754DIA3014*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381900, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

85. Clinicaltrials.gov 2014. *A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate*: *NCT00740051 / 1218.50|2007-007485-38*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740051, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

86. Clinicaltrials.gov 2014. *A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01106651 / CR017014|28431754DIA3010*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106651, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

87. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study in Adults With Type 2 Diabetes*: *NCT01421459 / 13713|I4L-MC-ABEC|2011-000828-15*. Eli Lilly and Company|Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421459, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

88. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01584232 / 14359|H9X-JE-GBDY*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

89. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266)*: *NCT01678820 / 0431D-266*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

90. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00839527 / 112757*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839527, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

91. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus for Whom Metformin is Inappropriate (MK-3102-027)*: *NCT01863667 / 3102-027|2013-000301-23*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863667, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

92. Clinicaltrials.gov 2014. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*: *NCT00000620 / 123|N01HC95178|N01HC95179|N01HC95180|N01HC95181|N01HC95182|N01HC95183|N01HC95184|IAA#Y1HC9035|IAA#Y1HC1010*. National Heart, Lung, and Blood Institute |National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |National Institute on Aging |National Eye Institute |Centers for Disease Control and Prevention (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000620, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

93. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes*: *NCT00602472 / 1218.18|2007-002450-28*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602472, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

94. Clinicaltrials.gov 2014. *CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride*: *NCT00968812 / CR016480|28431754DIA3009*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968812, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

95. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes: An Extension to Trial BIASP-3756*: *NCT01278160 / BIASP-3883|U1111-1118-0330*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

96. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2*

Diabetes: *NCT00469092 / BIASP-1731|2006-003288-29*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

97. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Premixed Insulin With Basal-plus Insulin in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT02219750 / 13MMHISO71,13MMHISO72*. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219750, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

98. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment*: *NCT01123980 / BIASP-3756|U1111-1114-4112|JapicCTI-101139*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

99. Clinicaltrials.gov 2014. *Comprehensive Add on Study in Japan*: *NCT01204294 / 1218.78*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204294, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

100. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00331851 / NN2211-1697*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

101. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Liraglutide or Exenatide Added to an Ongoing Treatment on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00518882 / NN2211-1797|2006-006092-21*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518882, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

102. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Liraglutide or Glimepiride Added to Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00614120 / NN2211-1796*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614120, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

103. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin*: *NCT01099137 / SNUBH_ENDO3*. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

104. Clinicaltrials.gov 2014. *Effectiveness and Safety of Adding Compound Preparation of Pioglitazone and Metformin for Type 2 Diabetic Patients*: *NCT02099838 / Tongji201202*. Huazhong University of Science and Technology|Wuhan Iron and Steel Workers' Hospital|Wuhan Pu-Ai Hospital|Hubei Xinhua Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099838, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

105. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea*: *NCT00313001 / BIASP-1714*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

106. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Pioglitazone on High-density Lipoprotein (HDL) Function in Persons With Diabetes*: *NCT01156597 / 06-009A*. University of Miami|Takeda Pharmaceuticals North America, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156597, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

107. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin*: *NCT01341717 / JDC/SITA/021/2011*. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

108. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Vildagliptin Versus Glibenclamide on Glycemia After Exercise in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01867502 / CLAF237ABR05T|12-0444*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867502, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

109. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of the Fixed Dose Combination of Glimepiride+Metformin in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled*: *NCT01699932 / GLMET_R_05823|U1111-1120-0058*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699932, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

110. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes*: *NCT00838903 / 112753*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

111. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes*: *NCT00309608 / 1218.6|2005-004597-24*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309608, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

112. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01011868 / 1245.33|2009-013668-38*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

113. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled by Metformin*: *NCT01169779 / EFC11321|U1111-1116-8938*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169779, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

114. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of TAK-875 Compared to Glimepiride When Used With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes*: *NCT01481116 / TAK-875_304|2011-001731-24|U1111-1124-2296|TAK-875_304CTIL|DOH-27-0512-3913|11-057|NMRR-11-882-10318|HKCTR-1616|262|12/WA/0245*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481116, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

115. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01368081 / 1245.52*. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

116. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluation of Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin in Chinese Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin*: *NCT01457911 / EFC11761|U1111-1121-6792*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457911, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

117. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea*: *NCT01392677 / D1693C00005*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

118. Clinicaltrials.gov 2014. *GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Sulfonylurea*: *NCT00713830 / EFC6015|EudraCT 2007-005881-11*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713830, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

119. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemia in Diabetic Elders Trial*: *NCT02029846 / NA_00052707*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

120. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT)*: *NCT00032487 / 465*. VA Office of Research and Development|National Eye Institute |SmithKline Beecham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

121. Clinicaltrials.gov 2014. *Hydroxychloroquine Versus Pioglitazone in Combination Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02303405 / 14-01-2419*. Charles Drew University of Medicine and Science (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303405, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

122. Clinicaltrials.gov 2014. *INSPIRE Diabetes Study: Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes*: *NCT01087567 / 16037*. Ohio University|Western University of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

123. Clinicaltrials.gov 2014. *Oral Antidiabetic Agents in Pregnancy*: *NCT02091336 / OAGM-001*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091336, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

124. Clinicaltrials.gov 2014. *Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes*: *NCT02106104 / DC2013RENALIS|U1111-1143-9518|2013-002493-47|NL47157.029.13*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106104, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

125. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of BGP-15 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01069965 / BGP-15-CLIN-IR04|2009-013328-21*. N-Gene Research Laboratories, Inc.|Integrium|Msource Medical Development GmbH|Kinexum LLC|Thermo Fisher Scientific|Haupt Pharma Wülfing GmbH|Barc NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069965, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

126. Clinicaltrials.gov 2014. *Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea*: *NCT00686634 / 07-06-002|U54RR014616*. Charles Drew University of Medicine and Science|National Center for Research Resources (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

127. Clinicaltrials.gov 2014. *Study To Understand Efficacy And Safety Of Investigational Agent (PF-04937319) Compared To Approved Agent (Glimepiride) In Patients With Diabetes On Metformin*: *NCT01517373 / B1621002*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517373, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

128. Clinicaltrials.gov 2014. *To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together*: *NCT00318461 / NN2211-1572*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318461, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

129. Clinicaltrials.gov 2014. *Trial for People With Established Type 2 Diabetes During Ramadan*: *NCT02292290 / UOLDR0001N*. University of Leicester|University Hospitals, Leicester|University Hospital Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292290, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

130. Clinicaltrials.gov 2015. *A 24 Week International, Open-Label Trial With a 28 Week Extension to Evaluate the Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy*: *NCT02551874 / CV181-369|2015-001702-33*. Bristol-Myers Squibb|AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

131. Clinicaltrials.gov 2015. *A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Without Control on Metformin Alone*: *NCT02419612 / CV181-365*. Bristol-Myers Squibb|AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

132. Clinicaltrials.gov 2015. *A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)*: *NCT02072096 / 14842|F3Z-MC-IOQL|2013-001473-24*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

133. Clinicaltrials.gov 2015. *A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metfoRmin Versus stAndard Care in gEstational diabeteS*: *NCT02080377 / GRACES|2013-004706-25*. University of Edinburgh|Chief Scientist Office of the Scottish Government (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

134. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT01648582 / 13439|H9X-CR-GBDK*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

135. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253)*: *NCT01590771 / 0431-253*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

136. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2)*: *NCT01075282 / 11374|H9X-MC-GBDB*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

137. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of Aleglitazar in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Sulfonylurea Alone or Sulfonylurea Plus Metformin Therapy*: *NCT01691989 / WC28325*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691989, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

138. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02111096 / 15286|I1R-MC-GLDJ|2013-004275-12*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

139. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas*: *NCT00313313 / CV181-040*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313313, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

140. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of Taspoglutide Versus Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00909597 / BC21893|2009-009157-24*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909597, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

141. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211)*: *NCT01477853 / 0431E-211*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

142. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of the Safety, Tolerability and Effect on Glycemic Control of Taspoglutide Versus Insulin Glargine in Insulin Naive Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled With Metformin Plus Sulphonylurea*: *NCT00755287 / BC20965|2008-001855-23*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

143. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016)*: *NCT01682759 / 3102-016|MK-3102-016*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

144. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Inadequate Glycemic Control (MK-3102-011)*: *NCT01717313 / 3102-011|2012-003626-24*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717313, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

145. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Compare Insulin Intensification of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Analogues (Insulin Glargine and Insulin Aspart) in Insulin naïve Type 2 Diabetic Patients*: *NCT02453685 / BIASP-4157|2014-003708-62|U1111-1158-7280*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453685, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

146. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy*: *NCT01051011 / ZC22565*. Hoffmann-La Roche

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

147. Clinicaltrials.gov 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*: *NCT02630706 / 8835-012|B1521045*. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

148. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229)*: *NCT01076075 / 0431-229|2010_513|MK-0431-229*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

149. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024)*: *NCT01755156 / 3102-024|2012-003670-11*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

150. Clinicaltrials.gov 2015. *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 / 8835-007|2013-003290-95|B1521017*. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

151. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED)*: *NCT00701090 / 0431-803|2008_503*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

152. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Test MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-0941-017)*: *NCT00792935 / 0941-017|2008_589|CTRI/2009/091/000154*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792935, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

153. Clinicaltrials.gov 2015. *A Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT00960661 / H8O-EW-GWDM*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

154. Clinicaltrials.gov 2015. *Addition of Omarigliptin (MK-3102) to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Combination Therapy With Glimepiride and Metformin (MK-3102-022)*: *NCT01704261 / 3102-022|2012-002612-10*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704261, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

155. Clinicaltrials.gov 2015. *An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024)*: *NCT00094770 / 0431-024|MK0431-024|2004_049*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

156. Clinicaltrials.gov 2015. *Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy*: *NCT00099619 / H8O-MC-GWAO*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

157. Clinicaltrials.gov 2015. *Comparison of Pioglitazone Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Plus Alogliptin*: *NCT02426294 / ALO-IIT-013*. Pusan National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426294, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

158. Clinicaltrials.gov 2015. *Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403)*: *NCT01296412 / 0431-403*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

159. Clinicaltrials.gov 2015. *Comparison of Vildagliptin vs. Glimepiride on Glucose Variability in Metformin Uncontrolled Type 2 Diabetic Patients*: *NCT01910441 / CLAF237AIN03*. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910441, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

160. Clinicaltrials.gov 2015. *Diabetes Study With Rosiglitazone Monotherapy Versus Metformin Or Glyburide/Glibenclamide*: *NCT00279045 / 49653/048*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279045, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

161. Clinicaltrials.gov 2015. *DiaFrail: A Short Duration Study in Older People (DIAFRAIL Study)*: *NCT02484209 / DF-07*. Diabetes Frail Ltd|Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484209, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

162. Clinicaltrials.gov 2015. *DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes*: *NCT01472432 / IT 345461*. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

163. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin*: *NCT00082381 / H8O-MC-GWAA*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

164. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Green Tea Extract on Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT02627898 / CUCS-INTEC-MV-TEVE-001*. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627898, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

165. Clinicaltrials.gov 2015. *Effect of Liraglutide as add-on to Metformin Compared to Either Liraglutide or Metformin Alone, or to a Combination of Metformin and a SU (Sulphonylurea) Agent in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT01511172 / NN2211-1499*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511172, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

166. Clinicaltrials.gov 2015. *Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study)*: *NCT01890629 / LG-DPCL012*. LG Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

167. Clinicaltrials.gov 2015. *Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA)*: *NCT02043054 / 0398 / 201200242278|2012-002422-78|U1111-1131-8802*. University of Leicester|Novo Nordisk A/S|University Hospitals, Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

168. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety Comparison of Metformin/Glimepiride Combination Versus Each Compound Alone in New Diagnosed Type 2 Diabetes Patients*: *NCT01459809 / GLIME_R_05809|U1111-1119-9984*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459809, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

169. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT00660907 / D1690C00004*. AstraZeneca|Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

170. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea*: *NCT02471404 / D1689C00014*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

171. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Gemigliptin 50mg qd Added in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Glimepiride and Metformin*: *NCT01990469 / LG-DPCL010*. LG Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990469, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

172. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy*: *NCT02027753 / LANTUL06638|U1111-1149-1632*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

173. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Sulphonylurea Both in Combination With Metformin During Ramadan in Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT01917656 / NN2211-3987|U1111-1132-9716*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917656, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

174. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes*: *NCT02128932 / NN9535-3625|2013-004392-12|U1111-1146-0211|NL47781.018.14*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

175. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202)*: *NCT00993187 / 0431A-202|2009_672*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

176. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3)*: *NCT00641056 / H8O-MC-GWBR (DURATION - 3)*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

177. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01003184 / H8O-EW-GWDL*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

178. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy of Pioglitazone in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Stable Triple Oral Therapy*: *NCT01972724 / PG-9999-301-KR|U1111-1145-8222*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972724, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

179. Clinicaltrials.gov 2015. *Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005)*: *NCT02099110 / 8835-005*. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

180. Clinicaltrials.gov 2015. *Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002)*: *NCT01999218 / 8835-002|2013-003582-34|B1521013*. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

181. Clinicaltrials.gov 2015. *Evaluation of the Effect on Glucose Control of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00035984 / 2993-115*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035984, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

182. Clinicaltrials.gov 2015. *Evaluation of the Effect on Glucose Control and Safety of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin, Sulfonylurea, or Metformin and Sulfonylurea Combination*: *NCT00044668 / 2993-117*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044668, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

183. Clinicaltrials.gov 2015. *Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin*: *NCT00082407 / H8O-MC-GWAD*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

184. Clinicaltrials.gov 2015. *Exenatide Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00359762 / H8O-EW-GWBE*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359762, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

185. Clinicaltrials.gov 2015. *Foxiga Korea Local Phase 4 Study*: *NCT02564926 / D1690L00067*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

186. Clinicaltrials.gov 2015. *Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?*: *NCT01215331 / 08-057*. Université de Sherbrooke|Fonds de la Recherche en Santé du Québec (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

187. Clinicaltrials.gov 2015. *Glyburide and Metformin for Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*: *NCT01329016 / 820*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development |University of Washington|University of Pittsburgh|University of Texas|Indiana University School of Medicine|RTI International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329016, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

188. Clinicaltrials.gov 2015. *Glycemic Durability After Metformin Failure*: *NCT02142309 / DGM 7-2006*. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142309, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

189. Clinicaltrials.gov 2015. *Glycemic Excursions in Type 2 Diabetic Patients With Vildagliptin and Metformin Versus Vildagliptin and Glimepiride*: *NCT02007278 / CLAF237ACO01*. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007278, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

190. Clinicaltrials.gov 2015. *JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients*: *NCT01269996 / CRE-2010.523*. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

191. Clinicaltrials.gov 2015. *Liraglutide and Heart Failure in Type 2 Diabetes*: *NCT01425580 / EU-nr 2010-022695-31|2010-022695-31*. Thomas Nystrom|Örebro University, Sweden|Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425580, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

192. Clinicaltrials.gov 2015. *Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED)*: *NCT00086515 / 0431-020|Formally-B0604T2DMT|2006_411*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

193. Clinicaltrials.gov 2015. *Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Add-on to Oral Antihyperglycemic Agent Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-015)*: *NCT01697592 / 3102-015|132242*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697592, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

194. Clinicaltrials.gov 2015. *Phase 2b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the PD Response and Safety of Three Dose Levels of (PB1023) Injection Following 20 Weeks of Weekly SC Dosing in Adults With T2DM*: *NCT01658501 / PB1023-PT-CL-0004*. PhaseBio Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658501, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

195. Clinicaltrials.gov 2015. *Placebo Controlled Metformin and Sulfonylurea Combination Study in Patients With Type 2 Diabetes (0767-025)*: *NCT00543751 / 0767-025|2007_634|MK-0767-025*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543751, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

196. Clinicaltrials.gov 2015. *RECORD: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*: *NCT00379769 / BRL-049653/231*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379769, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

197. Clinicaltrials.gov 2015. *Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT02373865 / DIA-2-REDESIGN*. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

198. Clinicaltrials.gov 2015. *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)*: *NCT02036515 / 8835-006|2013-003697-26|B1521015*. Merck Sharp & Dohme Corp.|Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

199. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylureas and Metformin*: *NCT00324363 / H8O-MC-GWBA*. AstraZeneca|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324363, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

200. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313)*: *NCT01709305 / 0431-313*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

201. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of Saxagliptin vs.Glimepiride as Add-on Therapy in T2DM Patients With Metformin Monotherapytients*: *NCT02280486 / ISSSAXA0014*. The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School|The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University|Zhongda Hospital|Nanjing PLA General Hospital|Changzhou No.2 People's Hospital|The First Affiliated Hospital of S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280486, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

202. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety, Tolerability, and Efficacy of ISIS-PTP1BRx in Type 2 Diabetes*: *NCT01918865 / ISIS 404173-CS2*. Isis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918865, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

203. Clinicaltrials.gov 2015. *Saxagliptin's Effects on Microalbuminuria Improvement in Type 2 Diabetic Patients*: *NCT02462369 / SecondNanjingMU*. The Second Hospital of Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462369, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

204. Clinicaltrials.gov 2015. *Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D*: *NCT02607410 / MERS2015*. University of Sao Paulo General Hospital|Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

205. Clinicaltrials.gov 2015. *Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052)*: *NCT00350779 / 0431-052|MK0431-052|2006_507*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

206. Clinicaltrials.gov 2015. *Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128)*: *NCT00885352 / 0431-128|2009_577*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

207. Clinicaltrials.gov 2015. *Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263)*: *NCT01131182 / 0431-263|2010_538*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

208. Clinicaltrials.gov 2015. *Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262)*: *NCT01340768 / 0431-262|CTRI/2011/06/001838*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

209. Clinicaltrials.gov 2015. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Omarigliptin (MK-3102) Compared With the Addition of Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026)*: *NCT01841697 / 3102-026|2013-000059-42*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

210. Clinicaltrials.gov 2015. *Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035)*: *NCT00106704 / 0431-035|2005_009*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

211. Clinicaltrials.gov 2015. *The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial)*: *NCT01137812 / CR017185|28431754DIA3015*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

212. Clinicaltrials.gov 2015. *Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents.Intervention Trial*: *NCT00700856 / FARM6T9CET*. Italian Society of Diabetology|Associazione Medici Diabetologi |Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700856, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

213. Clinicaltrials.gov 2015. *Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy*: *NCT02338921 / Triple_3*. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

214. Clinicaltrials.gov 2015. *Vildagliptin vs. Glibenclamide in Endothelial Function in Type 2 Diabetes and Hypertension*: *NCT02145611 / CLAF237ABR07T*. Dr. José Fernando Vilela-Martin MD PhD|Novartis|Hospital de Base (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145611, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

215. Clinicaltrials.gov 2015. *Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin*: *NCT01871558 / CLAF237AFR07*. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

216. EU-Clinical Trials Register 2004. *4T study Treating to Target in Type 2 Diabetes A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin versus .*: *2004-000514-38 / NN304-1613*. Novo Nordisk Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000514-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

217. EU-Clinical Trials Register 2005. *Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled with basal insulin associated with oral antidiabetic drugs*: *2004-002036-25 / HMR1964A/3506*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

218. EU-Clinical Trials Register 2005. *Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy*: *2004-000349-40 / H8O-MC-GWAO*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

219. EU-Clinical Trials Register 2005. *RECAP-DM (Real-life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management)*: *2005-002118-39 / 0000-027-00*. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002118-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E5.

220. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes*: *2005-004672-20 / SYR-322-OLE-012*. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

221. EU-Clinical Trials Register 2006. *A multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diab.*: *2005-004669-40 / SYR-322-TZD-009*. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004669-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

222. EU-Clinical Trials Register 2006. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad.*: *2005-004597-24 / 1218.6*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

223. EU-Clinical Trials Register 2006. *A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIE.*: *2006-004421-28 / A2171084*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

224. EU-Clinical Trials Register 2006. *An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus*: *2006-001982-41 / RAE04*. Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

225. EU-Clinical Trials Register 2006. *COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED*

WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: 6-MONTH PROOF OF CONCEPT STUDY: *2005-002614-38 / HMR1964A/4002*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

226. EU-Clinical Trials Register 2006. *Ensayo PRIME DT2: Regímenes prandiales-basales de Insulina para mejorar la glucemia post-pandrial en Diabetes Tipo 2.Comparación de dos enfoques con terapia basal y en bolo en pacientes con Diabete.*: *2006-002519-28 / F3Z-MC-IOOX*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

227. EU-Clinical Trials Register 2006. *Influence on the coronary Microcirculation and on myocArdial perfusion Reserve of Niaspan given IN addition to simvastatin in diabEtic patients*: *2006-000569-13 / EMR 64300-608*. Cardioangiologisches Centrum Bethanien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000569-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

228. EU-Clinical Trials Register 2006. *Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin*: *2005-005448-21 / H8O-EW-GWBE*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

229. EU-Clinical Trials Register 2007. *2007-003393-25 / LANTU_L_02673*. sanofi-aventis s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

230. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET.*: *2006-005192-18 / A5351022*. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

231. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor.*: *2004-000312-93 / 0431-020*. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

232. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc.*: *2004-002159-16 / 0431-024*. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

233. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*: *2005-000407-34 / 0431-036*. MSD AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

234. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi.*: *2005-000093-50 / 0431-035*. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

235. EU-Clinical Trials Register 2007. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of A.*: *2006-003138-13 / PDY6797*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

236. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tesaglitazar 1 mg once daily on the Pharmacokinetics of Metformin Following Addition of Tesaglitazar to Me.*: *2005-004032-48 / D6160C00058*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

237. EU-Clinical Trials Register 2007. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes*: *2004-002549-11 / D6160C00038*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

238. EU-Clinical Trials Register 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic .*: *2006-001938-41 / H8O-SB-GWBN(a)*. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

239. EU-Clinical Trials Register 2007. *Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients*: *2006-005127-42 / APIDR_L_01896*. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

240. EU-Clinical Trials Register 2007. *Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-response study with insulin aspart (Novorapid®)*: *2006-007031-27 / INS-001*. Karolinska Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

241. EU-Clinical Trials Register 2007. *Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, rando.*: *2006-004623-12 / NN1998-1787*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

242. EU-Clinical Trials Register 2007. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and .*: *2005-003415-71 / NN2211-1697*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

243. EU-Clinical Trials Register 2007. *One Year, Open-Label Outpatient, Parallel Group Trial Assessing the Impact of the Availability of Inhaled Insulin (Exubera®) on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Po.*: *2004-001258-94 / A2171018*. Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

244. EU-Clinical Trials Register 2007. *STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA*: *2005-001038-34 / NK-104-305*. Kowa Research Europe Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

245. EU-Clinical Trials Register 2007. *Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine*: *2007-000353-65 / N-ISP-1*. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

246. EU-Clinical Trials Register 2008. *A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf.*: *2007-002462-35 / NN5401-1792*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

247. EU-Clinical Trials Register 2008. *A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir*

once daily in combination with sitagliptin and metformin .: *2008-001050-40 / NN304-3511*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

248. EU-Clinical Trials Register 2008. *A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif.*: *2007-005220-33 / D1690C00004*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

249. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy.*: *2004-004559-21 / CLAF237A2308*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

250. EU-Clinical Trials Register 2008. *A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both i.*: *2006-003288-29 / BIAsp-1731*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

251. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal.*: *2007-003430-42 / MKC-253-002*. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

252. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technos.*: *2006-002245-36 / MKC-TI-103*. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

253. EU-Clinical Trials Register 2008. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia .*: *2006-000924-15 / C LF23-0121 06 01*. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

254. EU-Clinical Trials Register 2008. *Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75; y proporción media, 50/50) con un régimen de inyecciones separadas de insulina basal y en bolos, en pacientes con d.*: *2007-005061-36 / F3Z-EW-S020*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

255. EU-Clinical Trials Register 2008. *Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients*: *2008-001184-11 / VIAject-15J*. Biodel Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

256. EU-Clinical Trials Register 2008. *Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea*: *2007-002957-22 / H80-MC-GWBR*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

257. EU-Clinical Trials Register 2008. *Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e .*: *2007-002476-33 / NN5401-1791*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

258. EU-Clinical Trials Register 2008. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf.*: *2005-003417-32 / NN2211-1572*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3 (Metformin nicht in maximal verträglicher Dosis).

259. EU-Clinical Trials Register 2008. *Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis*: *2008-001663-11 / Nauck-2008-1*. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E7.

260. EU-Clinical Trials Register 2008. *Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH: "Tratar hasta alcanzar la Normoglucemia". Comparación del efecto de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus de t.*: *2007-006640-22 / LANTU_C_02762*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

261. EU-Clinical Trials Register 2008. *The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group.*: *2007-005317-19 / NN2211-1842*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

262. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in.*: *2008-007444-34 / SYR-322_305*. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

263. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing SYR-322 Alone and Combination SYR-322 with Pioglitazone versus Placebo on Postprandial Lipids in Subject.*: *2007-000486-38 / SYR-322_301*. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

264. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.*: *2007-000145-35 / 0431-803*. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

265. EU-Clinical Trials Register 2009. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient .*: *2007-002450-28 / 1218.18*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

266. EU-Clinical Trials Register 2009. *A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy .*: *2009-013549-27 / 1218.62*. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

267. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Multinational Study to Assess Glycemic Control with Rimonabant in Comparison with Glimepiride over 1 Year in Overweight/Obese Type 2 Diabeti.*: *2006-005385-39 / EFC10007*. sanofi-aventis recherche et developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

268. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit.*: *2009-009320-36 / 28431754DIA3009*. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

269. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects wit.*: *2009-009500-39 / H8O-EW-GWDM*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

270. EU-Clinical Trials Register 2009. *An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control* .: *2009-010221-39 / MB102035*. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

271. EU-Clinical Trials Register 2009. *BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes*: *2009-011399-31 / NN1250-3718*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

272. EU-Clinical Trials Register 2009. *Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes*: *2009-010967-18 / DM-UMCU-01*. University Medical Centre Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

273. EU-Clinical Trials Register 2009. *"Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metfromin"*: *2008-001092-29 / adr123*.

Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital. Division of internal medi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

274. EU-Clinical Trials Register 2009. *Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara.*: *2006-006092-21 / NN2211-1797*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

275. EU-Clinical Trials Register 2009. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia*: *2006-004455-37 / ATS K024 (D-Pio-114)*. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

276. EU-Clinical Trials Register 2009. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea*: *2009-010830-23 / H8O-EW-GWDL*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

277. EU-Clinical Trials Register 2009. *Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr.*: *2008-006720-62 / 0431C-128*. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

278. EU-Clinical Trials Register 2009. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes .*: *2008-007661-24 / GLP112754*. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007661-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

279. EU-Clinical Trials Register 2009. *Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient.*: *2007-006109-26 / LANT_001*. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

280. EU-Clinical Trials Register 2010. *A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*: *2009-016007-39 / I2Q-MC-GMAJ*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

281. EU-Clinical Trials Register 2010. *A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin.*: *2008-005771-10 / NN1250-3668*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

282. EU-Clinical Trials Register 2010. *A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA.*: *2009-016761-29 / HE2013*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

283. EU-Clinical Trials Register 2010. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti.*: *2007-003998-55 / D1680C00001*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

284. EU-Clinical Trials Register 2010. *A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patie.*: *2009-016604-23 / CACZ885I2207*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

285. EU-Clinical Trials Register 2010. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca.*: *2009-013157-15 / 1218.74*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

286. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of JTT-130 Administered Twice Daily for 24 Weeks in Tre.*: *2009-011965-10 / AT130-G-08-006*. Akros Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

287. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe.*: *2008-005616-40 / 0941-017*. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

288. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the.*: *2009-016179-31 / 1245.36*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

289. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background .*: *2009-017524-36 / DUT-MD-403*. Forest Research Institute, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

290. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Background Treatment wit.*: *2009-012597-13 / DUT-MD-303*. Forest Research Institute, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

291. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*: *2009-012140-16 / 28431754DIA3008*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

292. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena.*: *2009-012213-22 / PHX1149-PROT306*. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

293. EU-Clinical Trials Register 2010. *A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes*: *2009-011271-78 / NN5401-3590*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

294. EU-Clinical Trials Register 2010. *A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes*: *2009-010662-28 / NN1250-3672*. Novo

Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

295. EU-Clinical Trials Register 2010. *BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes*: *2009-011398-33 / NN1250-3724*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

296. EU-Clinical Trials Register 2010. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels*: *2009-015993-37 / SAN-FORST-001*. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

297. EU-Clinical Trials Register 2010. *EFFECTS ON INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS OF THE ADDITION OF PIOGLITAZONE AS COMPARED WITH A SULFONYLUREA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS INADEQUATELY CONTROLLED WITH METFORMIN Thiazolidinediones O.*: *2008-000738-39 / FARM6T9CET*. Societa' Italiana di Diabetologia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000738-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

298. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con .*: *2009-014803-30 / H9X-MC-GBDB*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

299. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio DURABLE: Evaluación de la DURAbilidad de la eficacia de insulina Basal frente a insulina Lispro de baja mEzclaDurabilidad de la insulina lispro de baja mezcla (insulina lispro LM) administr.*: *2005-004963-42 / F3Z-US-IOOV*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

300. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi.*: *2010-019428-30 / D1680L00006*. AstraZeneca Singapore Pte Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019428-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

301. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656.*: *2009-012612-41 / D1020C00009*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

302. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio.*: *2008-005776-27 / NN1250-3579*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

303. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic.*: *2008-001855-23 / BC20965*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

304. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiri.*: *2010-021097-11 / CLAF237A23152*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

305. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*: *2008-003640-11 / MK0431C-102*. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

306. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet.*: *2011-004622-96 / 0431-260*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

307. EU-Clinical Trials Register 2011. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (.*: *2009-015255-25 / 1218.63*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

308. EU-Clinical Trials Register 2011. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in pat.*: *2007-005881-11 / EFC6015*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

309. EU-Clinical Trials Register 2011. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SEQUENTIAL DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE SUBCUTANEOUS DOSES OF HM11260C IN ADULT.*: *2010-019665-28 / 10-HM11260C-201*. Hanmi Pharmaceutical Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

310. EU-Clinical Trials Register 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms*: *2010-022337-29 / NN1250-3846*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

311. EU-Clinical Trials Register 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms*: *2010-022304-50 / NN1250-3847*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

312. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Two-Stage Randomized Placebo-controlled Ascending Dose Phase I/ IIa Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamic Effects and Preliminary Efficacy of an Anti-Interleukin 1 beta Vaccine .*: *2008-007012-15 / CYT013-IL1bQb 01*. Cytos Biotechnology AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007012-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

313. EU-Clinical Trials Register 2011. *Effects of Liraglutide on left ventricular (LV) morphology, function and energy metabolism in patients with type 2 diabetes and heart failure : an in vivo cardiac Magnetic Resonance Imaging and 31P.*: *2011-001408-37 / CARDIODIAB*. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001408-37, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

314. EU-Clinical Trials Register 2011. *Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes mellitus*: *2011-000942-39 / NL34476.068.11*. the Center for Translational Molecular Medicine CTMM (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

315. EU-Clinical Trials Register 2011. *Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin*:

2010-022695-31 / 20110204. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

316. EU-Clinical Trials Register 2011. *Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado frente a un comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de taspoglutida (RO5073031) co.*: *2009-009157-24 / BC21893*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009157-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

317. EU-Clinical Trials Register 2011. *Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device*: *2010-021236-34 / LAF237A23151*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

318. EU-Clinical Trials Register 2011. *Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications*: *2009-012011-17 / H8O-MC-GWDE*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

319. EU-Clinical Trials Register 2011. *Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy*: *2008-005032-33 / 70242*. Gedeon Richter Plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

320. EU-Clinical Trials Register 2011. *Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan*: *2008-002607-12 / JVSRS08*. Central Manchester& Manchester Children's University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

321. EU-Clinical Trials Register 2011. *The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes*: *2007-005534-36 / Scope*. King's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

322. EU-Clinical Trials Register 2011. *The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control*: *2011-001538-41*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

323. EU-Clinical Trials Register 2012. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo.*: *2011-001712-61 / NN5401-3940*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

324. EU-Clinical Trials Register 2012. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty.*: *2009-012816-41 / D1680L00002*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

325. EU-Clinical Trials Register 2012. *A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of .*: *2012-000311-87 / FFC-0001*. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

326. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients ≥ 70 years (drug-.*: *2010-022658-18 / CLAF237A23150*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

327. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe.*: *2008-005012-41 / CLAF237A23118*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

328. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor.*: *2011-001731-24 / TAK-875_304*. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

329. EU-Clinical Trials Register 2012. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.*: *2009-013668-38 / 1245.33*. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

330. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit.*: *2010-023759-27 / 0431-403*. Merck Sharp & Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

331. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfon.*: *2010-018318-62 / 0431-229*. Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

332. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Co.*: *2011-003600-20 / MK-0431E-211*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

333. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1:1 and 20:1 ratio of formulated GW42003: GW42004 plus GW42003 and GW42004 alone in the treatment of dyslipidaemia in .*: *2010-020458-33 / GWMD1092*. GW Pharma Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

334. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone*: *2011-000284-27 / UOLDR0001N*. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

335. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type .*: *2009-016366-88 / 28431754DIA3002*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

336. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus*

Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.: *2010-020053-14 / 28431754DIA3015*. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

337. EU-Clinical Trials Register 2012. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy*: *2011-004286-32 / ikfe-Vilda-001*. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

338. EU-Clinical Trials Register 2012. *Effect of Linagliptin in comparison with Glimepiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus*: *2012-000179-17 / ikfe-Lina-002*. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

339. EU-Clinical Trials Register 2012. *Effects of liraglutide on β-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study*: *2011-003335-63 / LIRA-B-CELL*. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

340. EU-Clinical Trials Register 2012. *evaluation of the effect of treatment with DPP-4 inhibitor on endothelial function versus sulphonylurea on markers of oxidative stress and inflammation and platelet function in patients with diabet.*: *2012-000152-34 / 2012-000152-34*. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

341. EU-Clinical Trials Register 2012. *Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin gl.*: *2009-010913-59 / LANTU_L_04079*. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

342. EU-Clinical Trials Register 2012. *Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose con.*: *2009-014727-23 / DPP-IV*. Zavaroni I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

343. EU-Clinical Trials Register 2012. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli.*: *2010-023915-33 / PXL008-004*. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

344. EU-Clinical Trials Register 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy*: *2012-000209-63 / NN9068-3851*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

345. EU-Clinical Trials Register 2013. *A 24-week, multicenter, international, randomized (1:1), parallel-group, open-label, comparative study of insulin glargine versus liraglutide in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes treated .*: *2010-018437-21 / LANTU_C_03680*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

346. EU-Clinical Trials Register 2013. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.*: *2009-017061-28 / D1690C00019*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

347. EU-Clinical Trials Register 2013. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da.*: *2011-002231-26 / D1693C00005*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

348. EU-Clinical Trials Register 2013. *A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients.*: *2011-005499-41 / CLAF237A2411*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

349. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co.*: *2012-003670-11 / MK-3102-024*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

350. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND GLIMEPIRIDE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES M.*: *2011-005206-30 / B1621002*. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

351. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus*: *2011-000997-77 / GS-US-259-0110*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

352. EU-Clinical Trials Register 2013. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin .*: *2012-002603-17 / 1218.89*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

353. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi.*: *2008-007660-41 / GLP112753*. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

354. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glim.*: *2008-007664-42 / GLP112757*. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

355. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus*: *2012-002414-39 / MK-3102-018*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

356. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T.*: *2009-013328-21 / BGP-15-CLIN-IR04*. N-GENE Research Laboratories, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

357. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic c.*: *2012-001143-46 / CLAF237ADE08*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

358. EU-Clinical Trials Register 2013. *A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine*: *2012-000373-23 / NN5401-3941*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

359. EU-Clinical Trials Register 2013. *An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately con.*: *2012-000027-40 / PDY12625*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

360. EU-Clinical Trials Register 2013. *Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes A 56 week randomised, double-blind, placebocontrolled, three armed parallel group, multi-centre, multina.*: *2008-002199-88 / NN8022-1922*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002199-88, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

361. EU-Clinical Trials Register 2013. *Effects of Vildaglipin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin*: *2013-002955-13 / GV2013*. AFAR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

362. EU-Clinical Trials Register 2013. *Efficacy and safety assessment of two schemes of oral administration of once-daily extended release metformin (metformin XR) in type 2 diabetic patients previously treated with metformin in combina.*: *2011-006054-82 / CL2-05720-005*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

363. EU-Clinical Trials Register 2013. *Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes*: *2010-024051-93 / NN1218-3853*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

364. EU-Clinical Trials Register 2013. *Impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes: an open lable, randomised active-comparator trial*: *2012-002422-78 / 1*. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

365. EU-Clinical Trials Register 2013. *Randomized, open label, two parallel arms, intervention trial comparing the effect of DPP-IV inhibitor Vildagliptin vs. Glibenclamide on circulating EPCs*: *2012-005399-32 / DPP-IVEPC*. AZIENDA OSPEDALIERA DI PARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005399-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

366. EU-Clinical Trials Register 2013. *The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification*: *2011-004665-32 / NN1250-3944*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

367. EU-Clinical Trials Register 2013. *The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease*: *2009-012776-27 / DSSita-02*. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

368. EU-Clinical Trials Register 2013. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy*: *2012-000140-97 / NN9068-3951*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

369. EU-Clinical Trials Register 2013. *Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone*: *2010-021516-42 / F3Z-MC-IOQC*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

370. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin.*: *2012-002346-20 / NN5401-3996*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

371. EU-Clinical Trials Register 2014. *A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in .*: *2013-003171-35 / LanLyx*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

372. EU-Clinical Trials Register 2014. *A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type.*: *2012-004045-33 / PXL008-008*. POXEL S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

373. EU-Clinical Trials Register 2014. *A DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE AND MULTIPLE-DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND PROOF OF CONCEPT OF DM-199 IN HEALTHY SUBJECTS.*: *2013-000225-30 / DMA-Clin-199-*

2013-001. DiaMedica USA Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000225-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

374. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metfoRmin versus stAndard Care in gEstational diabeteS*: *2013-004706-25 / V1290413*. University of Edinburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

375. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Weekly Exenatide Therapy Added to Titrated Basal Insulin Glarg.*: *2014-003502-33 / D5553C00002*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003502-33, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

376. EU-Clinical Trials Register 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 / 8835-007*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

377. EU-Clinical Trials Register 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 / MK8835-002*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

378. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina.*: *2013-000301-23 / MK-3102-027*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

379. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have .*: *2012-002612-10 / MK-3102-022*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

380. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine thre.*: *2012-004096-38 / EFC12626*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

381. EU-Clinical Trials Register 2014. *A study to investigate the potential renoprotective role of sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) antagonist Dapagliflozin in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy*: *2013-004042-42 / DEER*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

382. EU-Clinical Trials Register 2014. *An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus*: *2013-001473-24 / F3Z-MC-IOQL*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

383. EU-Clinical Trials Register 2014. *Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult Subjects with type 2 diabetes*: *2012-005583-10 / NN1218-4049*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005583-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

384. EU-Clinical Trials Register 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 / 8835-004*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

385. EU-Clinical Trials Register 2014. *The DIAMOND for the Treatment of Type 2 Diabetes: Can Blood Triglycerides level be the predictor for therapy efficiency?*: *2013-001003-36 / MC-CP-TAN2012-60*. Metacure Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001003-36, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

386. EU-Clinical Trials Register 2014. *Vildalgliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes*: *2011-006049-14 / RG11_1128*. The University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

387. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus*: *2014-005639-15 / NN9068-4228*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

388. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 32-week randomised, multinational, treat-to-target, open label, parallel group comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 and basal-bolus therapy with in.*: *2014-003708-62 / BIAsp-4157*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003708-62, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

389. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.*: *2014-003721-18 / CV181365*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

390. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared .*: *2015-002376-24 / D1689C00014*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

391. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 2A Mechanistic Study to Evaluate the Effect of ISIS 449884 (ISIS-GCGRRX an Antisense Inhibitor of the Glucagon Receptor) on Hepatic Lipid and Glycogen Cont.*: *2015-003337-10 / ISIS449884-CS3*. Isis Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003337-10, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

392. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2409021 Compared to Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus*: *2013-004275-12 / I1R-MC-GLDJ*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

393. EU-Clinical Trials Register 2015. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans.*: *2015-003818-24 / DC2015RED01*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E6.

394. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase IIb, double blind, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two Aramchol doses versus placebo in*

patients with Non-Alcoholic- Steatohepatitis (NASH): *2014-003107-29 / N°005*. GALMED Pharmaceuticals LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003107-29, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

395. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Me.*: *2012-002309-23 / MK-3102-016*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

396. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t.*: *2013-003131-30 / EFC12404*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

397. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati.*: *2013-003132-79 / EFC12405*. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

398. EU-Clinical Trials Register 2015. *A twenty six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of Toujeo® compared to standard of care insulin for ini.*: *2015-001831-18 / LPS13931*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001831-18, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

399. EU-Clinical Trials Register 2015. *A twenty-six week, randomized, open-label, 2-arm parallel group real world pragmatic trial to assess the clinical and health outcomes benefit of transition to Toujeo compared to standard of care in.*: *2015-001832-39 / LPS14060*. sanofi aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-001832-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

400. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes*: *2015-001351-71 / NN9924-4222*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

401. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes*: *2013-004392-12 / NN9535-3625*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

402. EU-Clinical Trials Register 2015. *RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY C.*: *2014-003792-34 / DIA-2-REDESIGN*. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

403. EU-Clinical Trials Register 2015. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY)*: *2014-003313-28 / CRC-KliPha-001*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

404. EU-Clinical Trials Register 2015. *TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control*: *2008-006719-20 / 0431-082*. Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

405. Pharmnet.Bund 2007. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes*: *2005-004669-40*. Studiennummer des Sponsors: *Pharmnet.Bund.* Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

406. Pharmnet.Bund 2009. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia*: *2006-004455-37*. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

407. Pharmnet.Bund 2009. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metformin and glimepiride combination therapy in subjects with*: *2005-003417-32*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

408. Pharmnet.Bund 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes*: *2008-007444-34*. Takeda Global Research & Development Centre Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

409. Pharmnet.Bund 2012. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy*: *2011-004286-32*. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/, abgerufen am: 18.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

410. WHO ICTRP 2012. *A multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes*: *EUCTR2005-004669-40-GB*. Takeda Global Research & Development Center, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004669-40-GB, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

411. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - MK-0431 and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients*: *EUCTR2005-000407-34-NO*. MSD AS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

412. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Alone or in Combination with Metf*: *EUCTR2005-000093-50-SE*. Merck Sharp & Dohme AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

413. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere(r)/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere(r)/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agent*: *EUCTR2006-002245-36-CZ*. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

414. WHO ICTRP 2012. *Effect of adding Vildagliptin on beta cell function and the cardiovascular risk in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy*: *EUCTR2011-004286-32-DE*. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004286-32-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

415. WHO ICTRP 2012. *Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents*: *EUCTR2011-003335-63-IT*. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

416. WHO ICTRP 2012. *EUCTR2004-002549-11-FI*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002549-11-FI, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

417. WHO ICTRP 2012. *Inhaled human insulin with the AERx(r) iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and*: *EUCTR2006-004623-12-BG*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004623-12-BG, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

418. WHO ICTRP 2012. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metformin and glimepiride combination therapy in subjects with*: *EUCTR2005-003417-32-IE*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003417-32-IE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

419. WHO ICTRP 2012. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine*: *EUCTR2005-003415-71-AT*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

420. WHO ICTRP 2013. *Clinical trial to compare the effect of liraglutide and glimepiride, both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes*: *EUCTR2012-000311-87-ES*. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000311-87-ES, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

421. WHO ICTRP 2013. *Comparison of oral antidiabetic drugs with insulin in the treatment of Gestational Diabetes Mellitus*: *ACTRN12612001272886*. Individual Dr Aisha Syed Wali (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001272886, abgerufen am:

16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

422. WHO ICTRP 2013. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia*: *EUCTR2006-004455-37-DE*. Takeda Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004455-37-DE, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

423. WHO ICTRP 2014. *Does treatment with rosiglitazone result in improved pancreatic beta-cell function as compared to glimepiride in metformin treated diabetes type 2 patients?*: *NTR605*. Academic Medical Center , Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR605, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

424. WHO ICTRP 2014. *Insulin combination therapy in type 2 diabetes*: *NTR660*. Stichting Julius Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR660, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

425. WHO ICTRP 2015. *24-Hour Glycemia: Rosiglitazone Versus Glimepiride In Type 2 Diabetes*: *NCT00318656*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00318656, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

426. WHO ICTRP 2015. *A clinical trial to study the effects of fixed dose combination of Glimepiride + Metformin SR + Pioglitazone vs Fixed dose combination of Glimepiride + Metformin SR in treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled with monotherapy of*: *CTRI/2011/091/000266*. Abbott Healthcare Private Limited, Mumbai (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000266, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

427. WHO ICTRP 2015. *A comparative study of three different classes of drugs used I the treatment of diabetes mellitus. Classes are: sulphonylureas, thiazolidinediones and DPP-IV inhibitors*: *CTRI/2015/03/005596*. J N Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

428. WHO ICTRP 2015. *A multicenter randomized controlled, double blind trial on efficacy and safety of "Zhongyi" Xiaoke Wan for diabetes mellitus*: *ChiCTR-TRC-08000074*. PKU People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-08000074, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

429. WHO ICTRP 2015. *A Research Study to Assess the Mechanism By Which Glucovance, Metformin, and Glyburide Work To Control Glucose Levels In Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT00035568*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035568, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

430. WHO ICTRP 2015. *A Research Study to Determine the Safety and Efficacy of Glucovance Compared to Metformin and Glyburide in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes*: *NCT00035542*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035542, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

431. WHO ICTRP 2015. *a study to evaluate the role of vitamin-D supllementation in teatment of patints with type 2 diabetes*: *CTRI/2012/10/003059*. Abbott Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003059, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

432. WHO ICTRP 2015. *ADIponectin and Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Level in Type-2 Diabetes Patients After 12 Weeks of Treatment With GlimepiRide And Metformin Fixed Dose Combination*: *NCT01204580*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204580, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

433. WHO ICTRP 2015. *An clinical trial to compare the combination and alone of 2 drugs, glimepiride and metformin in patients with type 2 diabetes*: *CTRI/2012/08/002846*. Sanofi Synthelabo I Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002846, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

434. WHO ICTRP 2015. *Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients*: *JPRN-UMIN000004716*. Yokohama City Unuversity School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

435. WHO ICTRP 2015. *Compare the Compliance of Patients Treated With Once-daily (od) or Twice-daily (Bid) Glimepiride and Metformin Fixed Combination Therapy*: *NCT01444248*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01444248, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

436. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy*: *NCT00371306*. Regional Obstetrical Consultants (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371306, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

437. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes*: *CTRI/2014/02/004418*. Christian Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004418, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

438. WHO ICTRP 2015. *Comparison of the effect and safety of metformin and glipizide GITS alone or combination treatment in newly diagnosed non-obese patients with type 2 diabetes*: *ChiCTR-TRC-10000941*. Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000941, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

439. WHO ICTRP 2015. *Comparisons of Oral Agents to Standardize Treatment for diabetes in Japan*: *JPRN-UMIN000005327*. Department of Diabetes and Metabolic Medicine, National Center for Global Health and Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005327, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

440. WHO ICTRP 2015. *Crossover Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Two Fixed Dose Combination Tablet Formulations of Extended Release Metformin and Extended Release Glimepiride in Health Volunteers*: *NCT01725672*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01725672, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

441. WHO ICTRP 2015. *Durability of Combination Therapy With Exenatide/Pioglitazone/Metformin vs. Conventional Therapy in New Onset T2DM*: *NCT01107717*. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107717, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

442. WHO ICTRP 2015. *Effect of Oral Combination Therapy in a Single Dosage Form in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00941161*. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00941161, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

443. WHO ICTRP 2015. *Effect of pioglitazone in combination with glimepiride therapy on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass levels in patients with type 2 diabetes*: *JPRN-UMIN000002461*. Yamashiro Public Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002461, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

444. WHO ICTRP 2015. *Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on Glucose Variability(MAGE, Glucose SD) Patients With Type 2 DM(STABLE Study)*: *NCT01890629*. LG Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

445. WHO ICTRP 2015. *Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus*: *JPRN-UMIN000002099*. Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002099, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

446. WHO ICTRP 2015. *Effects of ROSIglitazone on Inflammatory Markers and Adipokines in Diabetic Patients Using an Angiotensin Receptor Blocker (TELmisartan) - The ROSITEL Study*: *NCT00486187*. Canadian Cardiovascular Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486187, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

447. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of the Fixed Dose Combination of Glimepiride+Metformin in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled*: *NCT01699932*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01699932, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

448. WHO ICTRP 2015. *Efficacy/Safety Study of Amaryl(r)M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl(r) 4 mg Both in Combination With Lantus(r) in Type 2 Diabetes Mellitus*: *NCT00913367*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913367, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

449. WHO ICTRP 2015. *Endothelial Disfunction Treatment With Glimepiride/Metformin Combination (Glimetal) in Type 2 Diabetes Patients*: *NCT01429818*. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429818, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

450. WHO ICTRP 2015. *EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF FDC OF THREE ANTIDIABETIC DRUGS VERSUS FDC OF TWO ANTIDIABETIC DRUGS TO*

IMPROVE GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: *CTRI/2015/01/005408*. Sun Pharma Laboratories Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005408, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

451. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin in Chinese Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin*: *NCT01457911*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01457911, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

452. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Food Effect on the Pharmacokinetics of Sustained Release Metformin in Healthy Indian Volunteers*: *NCT01561976*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01561976, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

453. WHO ICTRP 2015. *Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?*: *NCT01215331*. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215331, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

454. WHO ICTRP 2015. *Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review*: *NCT01998113*. Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998113, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

455. WHO ICTRP 2015. *Glyburide and Metformin for Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*: *NCT01329016*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329016, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

456. WHO ICTRP 2015. *Initial Combination of Gemigliptin and Metformin on Microbiota Change*: *NCT02609815*. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609815, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

457. WHO ICTRP 2015. *Initiation and Titration of Amaryl*: *NCT01144728*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01144728, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

458. WHO ICTRP 2015. *Population survey for the prevalence of risk factors causing blood vessel damage to heart muscle, brain tissue or peripheral tissue and treat people either with Siddha Medicine or Modern medicine*: *CTRI/2011/04/001677*. Thanikachalam S. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/04/001677, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

459. WHO ICTRP 2015. *prospective comparison of safety , efficacy and cost effectiveness of various treatment regimen in type 2 diabetes mellitus*: *CTRI/2014/02/004435*. Vardhman Mahavir Medical college and Safdarjung Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004435, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

460. WHO ICTRP 2015. *Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes*: *ISRCTN19750520*. Ministry of Health of the People's Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19750520, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

461. WHO ICTRP 2015. *Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line*: *JPRN-UMIN000014467*. Fukuoka Tokushukai Medical Center Psychosomatic Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

462. WHO ICTRP 2015. *Restudy of the PURSE HIS Population for the prevalence of risk factors causing blood vessel damage to heart muscle, brain tissue or peripheral tissue and to give advice on Diet, exercise and if necessary small dose of drug to prevent conversion of Pre-Dia*: *CTRI/2013/02/003417*. Drugs and Pharmaceutical Research Program under Technology development and transfer division (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003417, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: A1.

463. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, and Efficacy of ISIS-PTP1BRx in Type 2 Diabetes*: *NCT01918865*. Isis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918865, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

464. WHO ICTRP 2015. *Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus*: *SLCTR/2015/022*. University Grants Commission, Sri Lanka (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

465. WHO ICTRP 2015. *Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC)*: *NCT01033773*. Medstar Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033773, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

466. WHO ICTRP 2015. *Study Comparing Efficacy and Safety of Amaryl M and Metformin Uptitraion to Type 2 DM*: *NCT00612144*. Handok Pharmaceuticals Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612144, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

467. WHO ICTRP 2015. *Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo*: *ISRCTN59207763*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59207763, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

468. WHO ICTRP 2015. *Study to compare effect of Vildagliptin vs. Glimepiride on glucose variation in patients not controlled on metformin alone*: *CTRI/2013/12/004244*. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004244, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

469. WHO ICTRP 2015. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy*: *NCT00474838*. Kyunghee University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474838, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

470. WHO ICTRP 2015. *The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients*: *JPRN-UMIN000008815*. Department of Medicine and Bioregulatory,Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

471. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonylurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes*: *NCT01404676*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404676, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

472. WHO ICTRP 2015. *This study is done to assess Effectiveness and Safety study of a three drug combination with a two drug combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients who have never received insulin*: *CTRI/2011/06/001841*. Abbott India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001841, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

473. WHO ICTRP 2015. *To comapre the safety and efficacy of two antidiabetic drugs in treatment of patients with Type II diabetes*: *CTRI/2011/09/002024*. Abbott Healthcare Pvt Ltd

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/002024, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

474. WHO ICTRP 2015. *UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU)*: *ISRCTN75451837*. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75451837, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E3.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 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). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-316 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 und der Erweiterungsstudie 1245.31

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie 1245.23 ist die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo. Hierbei galt es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo zu überprüfen. Die Verabreichung erfolgte 24 Wochen als Zusatztherapie zu Metformin oder zu Metformin+Sulfonylharnstoffen an Patienten mit T2DM und ungenügender Blutzuckerkontrolle. Zudem wurde im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und Verträglichkeit von 25 mg Empagliflozin bei Patienten mit sehr schlechter HbA1c-Kontrolle unverblindet in einem Open-Label-Arm überprüft. Die Studie wurde im Bezug auf die Hintergrundbehandlung stratifiziert. und die Strata unabhängig von einander betrachtet. Bei der Hintergrundbehandlung handelte es sich entweder um Metformin allein (Substudie A) oder um Metformin in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Substudie B). Getestete Hypothesen: $H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo Beiden Hypothesen wurde eine gleichwertige Bedeutung zugeschrieben. Es gab keine a priori Annahme der beiden Hypothesen bei Erstellung des Prüfauftrages. Um die Überlegenheit von Empagliflozin im Vergleich zum Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Für die Analyse der Endpunkte wurden die Hypothesen mit einem Signifikanzniveau von 0,025 getestet Es wurde keine Hypothese für den Open-Label-Arm der Studie getestet. Das Ziel dieser Erweiterungsstudie war die Überprüfung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit sowie der Langzeitwirksamkeit von BI 10773 (Empagliflozin; 10 oder 25 mg qd) bei Patienten mit T2DM im Vergleich zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo bei Hintergrundbehandlung mit Metformin allein.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es in Studie 1245.23 sieben lokale und zwei globale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: Patienten werden mit einem HbA1c –Wert zwischen ≥7,0 % und ≤10,0 % statt zwischen ≥7,0 % und ≤11,0 % in die Studie eingeschlossen. Patienten in der Open-Label-Gruppe sollten ihre 8-Punkt-Plasmaglukoseprofile dokumentieren und ihre HBGM zwischen der ersten und dritten Visite erhalten. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (nicht-STEMI, STEMI, unstabile Angina pectoris-Patienten) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Falls die HbA1c-Schwelle von >8,5 % bei einem Patienten zwischen den Wochen 12 und 24 überschritten wird, wird eine Rescue-Medikation eingeleitet. Zur Gewährleistung einer erhöhten Patientensicherheit erfolgte die Beratung zur Sammlung der Laborstichproben vor der Verordnung der Versuchsmedikation und nicht unbedingt vor der Verordnung der Hintergrundtherapie. Die Bewertung des Laborparameters alpha 1-Mikroglobulin im Urin entfiel. Nur Patienten, die dem Zeitplan der Visiten, zusätzlich zur Erfüllung aller Einschlusskriterien, folgen konnten, wurden in die Studie aufgenommen. Beispiele für Arzneimittel gegen Adipositas wurden aus den Ausschlusskriterien entfernt. Präzisierung der Rescue-Medikation-Prozedur sowie Hinzunahme eines weiteren Bewertungsparameters (HbA1c). Die kurzzeitige Verwendung von Insulin war nur in Notfällen und bei Hospitalisierung gestattet. Entsprechend einer Forderung der FDA wurden Leberschäden, als zusätzliches signifikantes unerwünschtes Ereignis mit aufgenommen. Bei klinisch relevanten Abweichungen, die in der zweiten Visite oder im EKG der dritten Visite entdeckt wurden, galt, dass diese bereits bei der Unterzeichnung der Einverständniserklärung existent waren. Jedes hypoglykämische Ereignis wurde bei einem Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl aufgezeichnet.anstatt bei <70 mg/dl. Pharmakokinetische Tests wurden etwa bei 50 % der Patienten pro Region und Hintergrundtherapie durchgeführt. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: Zwischen den Visiten 3 und 4 wurde eine Visite per Telefon in Frankreich hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich der Sicherheit und Compliance zu sammeln. Die Open-Label-Gruppe wurde in Deutschland aus Sicherheitsgründen aus dem Protokoll entfernt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung des Einschlusskriteriums HbA1c auf ≥7 % und ≤9 % für Patienten im randomisierten Studienarm in Deutschland. In China wurde der Einschluss von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingeschränkt. Patienten mit einem alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert von >28 mg/g wurden in China ausgeschlossen. In Indien wurden nur Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. In Studie 1245.31 gab es sieben lokale und drei globale Protokolländerungen. Um Daten von Patienten zu erfassen, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurde ein spezieller Follow-up-Prozess definiert. Um Belastungen für die Patienten zu vermeiden, entfielen die Instrumente für Health Care Resource Utilisation und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D). Zur Dokumentation von Leberschädigungen wurde spezifiziert, dass Patienten mit einer Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase und/oder der Alanin-Aminotransferase über das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs zusammen mit einer Erhöhung des Bilirubin-Wert auf mehr als das Zweifache des der Obergrenze des Normalbereichs (gemessen in der gleichen Blutprobe) nachverfolgt werden sollten. Das Zentrallabor musste die Prüfärzte informieren. Das Ereignis musste als SUE dokumentiert werden. Zusätzlich mussten in weiteren Labortests so schnell wie möglich Kreatinin oder Leberwerte geprüft werden. Es wurde spezifiziert, dass zur Feststellung einer Harnwegsinfektion die Leukozyten-Esterase gemessen werden sollte. Jede klinisch relevante Änderung im Echokardiogramm musste als UE dokumentiert werden und entsprechend der lokalen Leitlinien nachverfolgt und behandelt werden. Die Variable Baseline-HbA1c wurde als Kovariable in die ANCOVA-Modelle aufgenommen. Zusätzlich konnten zusätzliche Interaktionsterme in explorativen Analysen aufgenommen werden. Es wurde spezifiziert, dass kategoriale Variablen mit einer logistischen Regression mit Adjustierung für Baseline-HbA1c, Baseline-Nierenfunktion und geografische Region analysiert werden. Es wurden Korrekturen bei der Fallzahlberechnung vorgenommen. Es wurde festgelegt, dass nur eine Interim-Analyse durchgeführt wird. Es wurde entschieden, dass der Fokus dieser Langzeit-Erweiterungsstudie nicht nur auf der Sicherheit, sondern auch auf der Wirksamkeit liegen sollte. Dementsprechend wurde das Studienziel umformuliert. Die Auswertung der Wirksamkeit bleibt explorativ ohne konfirmatorisches Testen. Die geplanten statistischen Analysen wurden im Hinblick auf die folgenden Aspekte angepasst. Es wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalysen mit dem FAS durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurde die Definition des FAS ergänzt. Das TS wurde neu definiert. Geografische Region wird nicht als fixer Faktor im ANCOVA-Modell verwendet. Für Patienten der Studie 1245.23 (Met) war geografische Region die „Stratifikationsvariable“. Die Gesamtbehandlungsphase wurde als beginnend mit der ersten Einnahme der Studienmedikation in der Vorläuferstudie definiert. Es wurde festgelegt, dass alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen für alle vier Studien getrennt erfolgen. Daten zu Wirksamkeitsendpunkten wurden nach der ersten Einnnahme der Rescue-Therapie auf fehlend gesetzt, sofern nicht im Einzelfall etwas anderes beschrieben wird.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte und weitere Endpunkte wurden ergänzt oder angepasst, um in einer Linie mit den anderen Studien zu Empagliflozin zu sein. Die Ausschlusskriterien 3 (Niereninsuffizienz) und 9 (Teilnahme an einer anderen klinischen Studie) wurden umformuliert. Um eine Forderung der FDA zu erfüllen und um eine ausreichend lange Nachbeobachtung zu gewährleisten, wurde der Follow-up Zeitraum auf 4 Wochen ausgedehnt. Gewicht, Hüftumfang, Lipidwerte und Biomarker wurden als Sicherheitsparameter für die Follow-up-Visite definiert. Gewicht wurde bei jeder Visite erhoben, um die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel) zu berechnen. Entsprechend einer Leitlinie der FDA zu arzneimittelverursachten Leberschäden wurde eine isolierte Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase und/oder der Alanin-Aminotransferase auf über das Fünffache der Obergrenze des Normalbereichs (ohne eine Erhöhung des Bilirubin-Wert auf mehr als das Zweifache der Obergrenze des Normalbereichs) als zusätzliches Kriterium für eine Leberschädigung aufgenommen. Es wurde festgelegt, dass vor der Einleitung einer Rescue-Therapie zusätzlich zu einer Erhebung der Nüchternplasmaglukose ein HbA1c-Test erfolgen sollte, sofern der HbA1c-Wert nicht innerhalb von vier Wochen erhoben worden war. Dosisreduktionen der antidiabetischen Therapie (einschließlich Hintergrundtherapie) mussten im Patientendokumentationsbogen dokumentiert werden. Es erfolgte eine Konkretisierung der Prozedur, um die Fortführung des doppelblinden Designs nach Durchführung der Interimanalysen sicherzustellen. Bei der Analyse der Biomarker sollten neben den Daten der Vorläuferstudie 1245.20 auch die Daten der Vorläuferstudie 1245.23 herangezogen werden. Entsprechend einer Forderung des deutschen Bundesamts für Arzneimittel wurde festgelegt, dass die Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung oder anderer Erkrankungen in der Vorgeschichte als (S)UE im Patientendokumentationsbogen zu dokumetieren ist. Dies gilt auch bei der Änderung von Vitalparametern, Echokardiogramm, körperlicher Untersuchung und Laborwerten, wenn sie als klinisch bedeutsam eingestuft werden. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: Die Zahl der japanischen Patienten wird in der Synopse angegeben. Außerdem wurde für Japan ergänzt, wie im Notfall die Entblindung erfolgen konnte. Um sicher zu stellen, dass Patienten mit einem HbA1c >9 % nicht ausschließlich mit Placebo behandelt werden, wurden in Deutschland zwingende Kriterien für die Einleitung der Rescue-Therapie ergänzt. Patienten, deren HbA1c trotz Rescue-Therapie über 9 % blieb, sollten aus der Studie ausgeschlossen werden. Wenn der Prüfarzt der Meinung war, dass die antidiabetische Behandlung angepasst werden sollte, um das individuelle HbA1c-Ziel zu erreichen, konnte die Rescue-Therapie eingeleitet werden, ohne dass die entsprechenden Kriterien erfüllt waren. In einer weiteren Änderung für Deutschland wurde festgelegt, dass Patienten, deren HbA1c-Wert trotz Rescue- Therapie >9 % blieb, weiter an der Studie teilnehmen konnten, allerdings die Einnahme der Studienmedikation abbrechen mussten. In China wurden Cystatin C, der alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der N-Acetyl-beta-Glucosaminidase-/Kreatin-Wert bei jeder Visite bestimmt. Es wurden neue Bedingungen für den Abbruch der Studienmedikation auf Basis dieser Laborwerte definiert. In Irland sollte die Behandlung mit der Studienmedikation beendet werden, wenn die Verwendung von Resue-Therapie und ein weiterer Versuch unter den Recsue-Bedingungen zu bleiben (HbA1c >8,0 %) nicht zu ausreichender Wirksamkeit führte und der Prüfarzt mit keiner weiteren Verbesserung rechnete. In diesem Fall sollte als Grund für den Therapieabbruch mangelnde Wirksamkeit dokumentiert werden.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Studie 1245.23**
		<u>Einschlusskriterien:</u>
		• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM
		• Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.
		• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.
		• Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (unveränderte Therapie innerhalb zwölf Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg pro Tag oder die maximal tolerierte Dosis. Die Sulfonyharnstoff-Dosis betrug mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen bis hin zur maximal tolerierbaren Dosis.
		• HbA1c beim Screening:
		  • HbA1c ≥7,0 % und ≤10,0 % bei randomisierter Behandlung (HbA1c von ≥7,0 % und ≤9,0 % in Deutschland)
		  • HbA1c von >10,0 % im Open-Label-Arm (Open-Label-Arm in Deutschland nicht zugelassen)
		• Alter beim Screening ≥18 Jahre (≤ 65 Jahre [Indien])
		• BMI beim Screening ≤45 kg/m²
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Während der Run-in-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung
		• Aktues Koronarsyndrom (Non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder TIA) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung
		• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs
		• Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen könnten
		• Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren
		• Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie)
		• Anti-Adipositas-Behandlung drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screenings, die zu einem instabilen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Körpergewicht führen • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM • Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte • Jegliche anderen Anti-Diabetes-Medikamente innerhalb der letzten zwölf Wochen vor Randomisierung, ausgeschlossen solche, die als Hintergrundtherapie zugelassen sind • Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch die eGFR <30 ml/min/1,73 m², die während des Screenings oder während der Placebo-Run-in-Phase definiert wurde • Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen • Zusätzliches Kriterium in China: eGFR <60 ml/min, alpha 1-Mikroglubulin/Kreatinin Rate >28 mg/g zur Visite 1. **Studie 1245.31** <u>Haupteinschlusskriterium:</u> 1. Patienten mit T2DM, die die gesamte Behandlungsperiode der Vorgängerstudien 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 erfolgreich durchlaufen haben, mit oder ohne Rescue-Therapie 2. Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der ersten Visite vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der örtlichen Gesetzgebung ist. Ausschlusskriterien: 1. Patienten mit einem oder mehreren Abbruchkriterien während der Behandlungsperiode der Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 2. Hinweise auf eine Lebererkrankung bezogen auf den Serumspiegel von entweder Alanin-Aminotransferase (SGPT), Aspartat-Aminotransferase (SGOT) oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs, bestimmt während der letzten Visite der Vorgängerstudie 3. Niereninsuffizienz, definiert als eGFR <30 ml/min (schwere Nierenfunktionsstörung) bestimmt bei der letzten Visite der Vorläuferstudie. Zusätzliche Kriterien für China: eGFR <60 ml/min (mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung und Nierenerkrankung im Endstadium; MDRD Formel), sowie alpha 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert >28 mg/g bei Visite 1 4. Kontraindikationen für Sitagliptin, Pioglitazon, Metformin oder Sulfonylharnstoff gemäß der örtlichen Zulassung, welche während

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Teilnahme an der Vorläuferstudie 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 auftraten 5. Zusätzliches Kriterium für Irland: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat 6. Sitagliptin oder dessen Trägerstoffe (Laktoseintoleranz) 7. Frauen in der Prämenopause (letzte Menstruation weniger als ein Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder im gebärfähigen Alter waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwandten bzw. während der Studie anwenden wollten und die nicht mit regelmäßigen Schwanger-schaftstests während der Studie einverstanden waren. Akzeptable Methoden der Geburtenkontrolle waren die Ligatur der Eileiter, transdermale Pflaster, Hormonspirale, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz (sofern von den lokalen Behörden akzeptiert), Doppelbarrieremethode und Vasektomie des Partners 8. Akohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor der Einverständniserklärung, der die Studienteilnahme hätte beeinflussen können oder jeder andere Zustand, der die Befolgung der Studienprozeduren oder die korrekte Einnahme der Studienmedikation beeinträchtigt hätte. 9. Einnahme eines anderen Prüfpräparates im Rahmen einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Einnahme der Studienmedikation in dieser Studie (mit Ausnahme der Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 und 1245.23) oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (mit einem Prüfpräparat und / oder Follow-up) nach Absetzen der Studienmedikation in dieser Studie. 10. Jeder andere klinische Zustand, der die Patientensicherheit während der Teilnahme an dieser klinischen Studie gefährden könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 148 Studienzentren in zwölf Ländern (China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Studie 1245.23** <u>Bei Vorbehandlung mit Metformin und/oder Sulfanylharnstoffen</u> Offene Placebo-Run-in-Phase zwei Wochen. <u>Behandlung in der Metformin-Studiengruppe</u> Unveränderte Behandlung mit Metformin. Behandlung mit Studienmedikation 24 Wochen. Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. <u>Behandlung in der Metformin+Sulfanylharnstoff-Studiengruppe</u> Unveränderte Behandlung mit Metformin und Sulfanylharnstoffen. Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg oder Placebo und Metformin mit Sulfonylharnstoff.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Studie 1245.31
<u>Bei allen Patienten wurde die Studienmedikation unverändert für weitere mindestens 52 Wochen fortgeführt. Damit ergibt sich eine Gesamtbeobachtungsdauer von mindestens 76 Wochen.</u></td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td colspan="3">Studie 1245.23</td></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (Screening)</td><td>-21</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-Run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr>
<tr><td>8</td><td>25 (Follow-up)</td><td>176</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studie 1245.31</td></tr>
<tr><td>1</td><td>24</td><td>169+7</td></tr>
<tr><td>2</td><td>30</td><td>211±7</td></tr>
<tr><td>3</td><td>41</td><td>288±7</td></tr>
<tr><td>4</td><td>52</td><td>365±7</td></tr>
<tr><td>5</td><td>64</td><td>499±7</td></tr>
<tr><td>6</td><td>76</td><td>533±7</td></tr>
<tr><td>Rx</td><td>Nach jeweils 12 Wochen nach Visite 6</td><td>Keine Angabe</td></tr>
<tr><td>Studienende</td><td>Letzte Rx-Visite+12 Wochen</td><td>Keine Angabe</td></tr>
<tr><td>Follow-up</td><td>Nach Studienende 4 Wochen Follow-up</td><td>Keine Angabe</td></tr>
</table>
<u>Studie 1245.23</u>
<u>Der Hauptzielparameter</u>
HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-Run-in) und 8 (Follow-up).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1 (Screening), 3 und 7 erfasst. Die Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten Plasmaglukosewertes wurde bei den Visiten 3 und 7 erhoben.

<u>Primärer Endpunkt</u>
• Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 24 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung).
<u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 • Änderung des durchschnittlichen täglich gemessenen Glukosespiegels von Baseline bis Woche 24 (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils) <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0 % oder <6,5 % nach 24 Wochen • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 % nach 24 Wochen • Änderung der NPG von Baseline bis Woche 24 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 24 • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Baseline bis Woche 24 • Erreichen eines Blutdrucks unter 130/80 mmHg nach 24 Wochen • Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur Baseline nicht dem Zielwert entspricht, von weniger als <130/<80 mmHg nach 24 Wochen • Gewichtsreduktion >5 % nach 24 Wochen • Kombinierte Endpunkte: HbA1c Reduktion von ≥0,5 %, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2 % nach 24 Wochen • Einsatz von Rescue-Medikation <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u> • UE • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen UE (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte) und analyseplanspezifischen UE (Volumenverlust) • Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von Baseline in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG <u>Pharmakokinetische Endpunkte</u> • Stabiler Zustand der niedrigsten Plasmakonzentration von Empagliflozin in den Wochen 12 und 24 <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung von Baseline zu Woche 24) • C-Peptid • NPG • Verhältnis von Proinsulin/Insulin • Verhältnis von Insulin/C-Peptid • Verhältnis von Insulin/Glucose • Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulin-Resistenz und Sekretion • Abweichungsindex <u>Durch Patienten berichtete Endpunkte</u> • EQ-5D Visual Analogue Scale und Index Scores zum Gesundheitszustand bei Visiten • Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitssystems als kumulative Daten über die Zeit <u>Endpunkte basierend auf dem Nahrungstoleranztest (Meal tolerance test)</u> Veränderungen zwischen Baseline und Woche 24 für eine Subgruppe von Patienten • Post-prandialer Glukosewert • Inkrementelle Area Under the Curve der Glukose, C-Peptid, Insulin und der abgeleiteten Verhältnisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie 1245.31 Primärer Endpunkt (nur formal definiert, nicht als primärer Endpunkt ausgewertet): • Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung in der Vorläuferstudie). Sekundäre Endpunkte: • Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung der NPG von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 Weitere Endpunkte • Kombinierte Endpunkt: HbA1c Reduktion von ≥0,5 %, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Veränderung bis zur letzten Visite unter Behandlung für HbA1c, Gewicht, Hüftumfang, NPG, SBP und DBP • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch einen HbA1c-Wert <7,0 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Gewichtsreduktion >5 % nach 52 bzw. 76 Wochen • Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur Baseline nicht dem Zielwert entspricht, von weniger als <130/<80 mmHg nach 52 bzw. 76 Wochen • Einsatz von Rescue-Medikation Sicherheitsrelevante Endpunkte • UE • Hypoglykaemien • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen UE (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte) und analyseplanspezifischen UE (Volumenverlust) • Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von Baseline in den klinischen Laborwerten, Nierenfunktion, Albumin-Kreatinin-Verhältnis Endpunkte, die auf Biomarkern basieren (Erfassung von Baseline bis Woche 52 bzw. 76 Woche 24) • C-Peptid • Nüchternplasmainsulin • Verhältnis von Proinsulin/Insulin • Verhältnis von Insulin/C-Peptid • Verhältnis von Insulin/Glukose • Homöostase-Modell zur Erfassung der Insulin-Resistenz und Sekretion • Abweichungsindex
6b	Änderungen der	Siehe Punkt 3b.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td></td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td><u>Studie 1245.23</u>

Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert von Baseline bis Woche 23 um −0,5 % wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer Standardabweichung von 1,2 %, angenommen.
Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und dem Placebo mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 174 Patienten benötigt. Diese hätte eine power ≥95 % für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-power von ≥90 %. Mit einer angenommenen drop-out-Rate von 15 % würde die Fallzahl aus 205 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit sechs Vergleichsgruppen wurde die Stichprobe von insgesamt 1.230 randomisierten Patienten errechnet, mit 615 Patienten pro Substudie.

<u>Studie 1245.31</u>

Es wurde keine formale Fallzahlbestimmung durchgeführt. In die Studie konnten alle Patienten eingeschlossen werden, die die Vorläuferstudien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 beendet hatten, die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllten und eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Es wurde erwartet, dass 1.920 Patienten aus den Vorläuferstudien in die Erweiterungsstudie eintreten würden; davon jeweils etwa 590 Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg bzw. Placebo und 150 Patienten mit Sitagliptin 100 mg.

Unabhängig davon erfolgte eine Bestimmung der statistischen Power auf Basis der erwarteten Patientenzahlen. Unter der Annahme, dass die Veränderung des HbA1c-Werts einer Normalverteilung mit einer Standardabweichung von 1,1 % folgt und dass ein zweiseitiger Test mit einem Fehler erster Art von 5 % durchgeführt wird, war die Power, einen Unterschied von 0,5 % zwischen einer Empagliflozin-Gruppe (10 mg oder 25 mg) und Placebo in jeder der 4 Studien nachzuweisen, zwischen 92 % und 98 %.

Statistische Power zum Nachweis eines Unterschieds von 0,5 % im Vergleich zu Placebo
<table>
<tr><td>Hintergrundtherapie</td><td>Metformin (von Studie 1245.23)</td></tr>
<tr><td>Power (%)</td><td>98</td></tr>
<tr><td>Anzahl pro Behandlungsgruppe</td><td>164</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch</td><td><u>Studie 1245.23</u>

Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt.
Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche Follow-up) durchgeführt.

<u>Studie 1245.31</u>

Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem in der letzten</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorläuferstudie die Datenbank geschlossen wurde. In der Interimanalyse wurden die Daten bis Woche 52 analysiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Substudie (Metformin alleine oder Metformin+Sulfonylharnstoff) lag bei 1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening und der geografischen Region. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das CRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. Patienten der Open-Label-Behandlungsgruppe wurde bei einem kombinierten Besuch von Termin 2 und 3 im Anschluss an den Erstbesuch eine Medikamentennummer für Empagliflozin 25 mg zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	**<u>Studie 1245.23</u>** Die Placebo-Run-in-Phase dieser Studie wurde als Open-Label durchgeführt, sodass sowohl Prüfärzte als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfärzte, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme des Bioanalyst. Die Verblindung war nicht anwendbar für Patienten im Open-Label-Arm. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungsscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfärzte mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Verblindung durfte nur dann aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde. **Studie 1245.31** Da die Studiendaten für die Zwischenanalyse entblindet wurden, während die Erweiterungsstudie andauerte, wurden Verfahren umgesetzt, welche die Integrität der Studie schützten und dafür sorgen sollten, dass ethische Aspekte nicht verletzt wurden. Die Vertraulichkeit der Ergebnisse wurde bis zur Entblindung der Studie für die endgültige Analyse erhalten. Weder Patienten noch diejenigen, die die Behandlung durchführten oder diejenigen, die die Zielgrößen dieser Erweiterungsstudie beurteilten, hatten Zugang zu Dokumenten, welche unverblindete Patientendaten enthielten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Studie 1245.23** Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z. B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z. B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg). **Studie 1245.31** Die Patienten erhielten weiterhin die in der Vorläuferstudie zugeteilte Therapie. Dabei wurden keine Patienten eingeschlossen, die dem Open-Label-Arm zugeteilt waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären	**Studie 1245.23** Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A und Substudie B. Die Überprüfung der Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo im Bezug auf den primären Endpunkt erfolgte auf Basis von ANCOVA. Die Analyse wurde adjustiert nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien	geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer Restricted Maximum Likelihood Methode durchgeführt. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert. Die Subgruppenanalysen wurden für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, Rasse, Baseline-HbA1c, Geschlecht und Diabetesdauer. Für sekundäre Endpunkte wie NPG und Blutdruck wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Alle restlichen Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben und zusätzlich die Änderung von Baseline zu Woche 24 mit ANCOVA-Modellen dargestellt. Der Einsatz von Rescue-Medikamention wurde adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c über eine logistische Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz von Notfallmedikamenten über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank-Test dargestellt. Die Daten des Open-Label-Arms, sowie die Sicherheitsanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für Laborparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet. **Studie 1245.31** Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A (Vorläuferstudie 1245.20), Substudie B (Vorläuferstudie 1245.19), Substudie C (Vorläuferstudie 1245.23 mit Metformin-Hintergrundtherapie) und Substudie D(Vorläuferstudie 1245.23 mit Metformin+Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie). Für alle Substudien wurden die Daten aus den jeweiligen Vorläuferstudien in die Analysen einbezogen. Die statistischen Analysen für die Veränderung gegenüber Baseline für die Endpunkte HbA1c, SBP, DBP, Gewicht und Hüftumfang erfolgte auf Basis von ANCOVA. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Analysen wurden auf Basis des FAS-LOCF durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer Restricted Maximum Likelihood Methode mit verschiedenen Analysedatensätzen durchgeführt. Für die Responder-Analysen für HbA1c, Körpergewicht und Blutdruck wurde ein logistisches Modell verwendet. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und Baseline-HbA1c. Die Analysen wurden auf Basis des FAS-NCF durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, ethnische Herkunft, Baseline-HbA1c, Baseline-BMI, Baseline-Körpergewicht, geografische Region, Baseline-Nierenfunktion, Geschlecht und Baseline-Blutdruck (für SBP und DBP) bzw. Bluthochdruck in der Vorgeschichte (für Blutdruck-Responder-Analyse). Die weiteren Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben. Der Einsatz von Rescue-Medikation wurde adjustiert nach Behandlung und Baseline-HbA1c über eine logistische Regression analysiert. Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des Treated Sets durchgeführt. Die aktiven Behandlungsgruppen wurden deskriptiv mit Placebo verglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Studie 1245.23** Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, Baseline-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI , Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate. Signifikant Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt ($p<0,1$) grafisch dargestellt. **Studie 1245.31** Die Details der weiteren Analysen wurden im Analyseplan spezifiziert, bevor die ersten Daten für regulatorische Prozesse extrahiert wurden.
-	**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	**Studie 1245.23/1245.31** Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Hintergrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 214 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 226 Empagliflozin 25 mg: 218 Placebo: 225 Open-Label-Arm: 103 (nur Studie 1245.23) b) Behandelte Patienten Hintegrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Open-Label-Arm: 101 (nur Studie 1245.23) c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Hintegrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 Open-Label-Arm: 69 (nur Studie 1245.23) Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225 Open-Label-Arm: 101 (nur Studie 1245.23) In Studie 1245.31 wurde der formale primäre Endpunkt als sekundäres Zielkriterium ausgewertet.
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	**Studie 1245.23** Die Studie wurde durchgeführt von 07/2010 bis 02/2012. **Studie 1245.31** Die Studie wurde durchgeführt von 02/2011 bis 05/2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; ; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HBGM: Heim-Plasmaglukosemessgeräte; HCRU: Health Care Resource Utilisation; IXRS: Interactive Voice and Web Response System; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus, TIA: Transiente ischämische Attacke

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

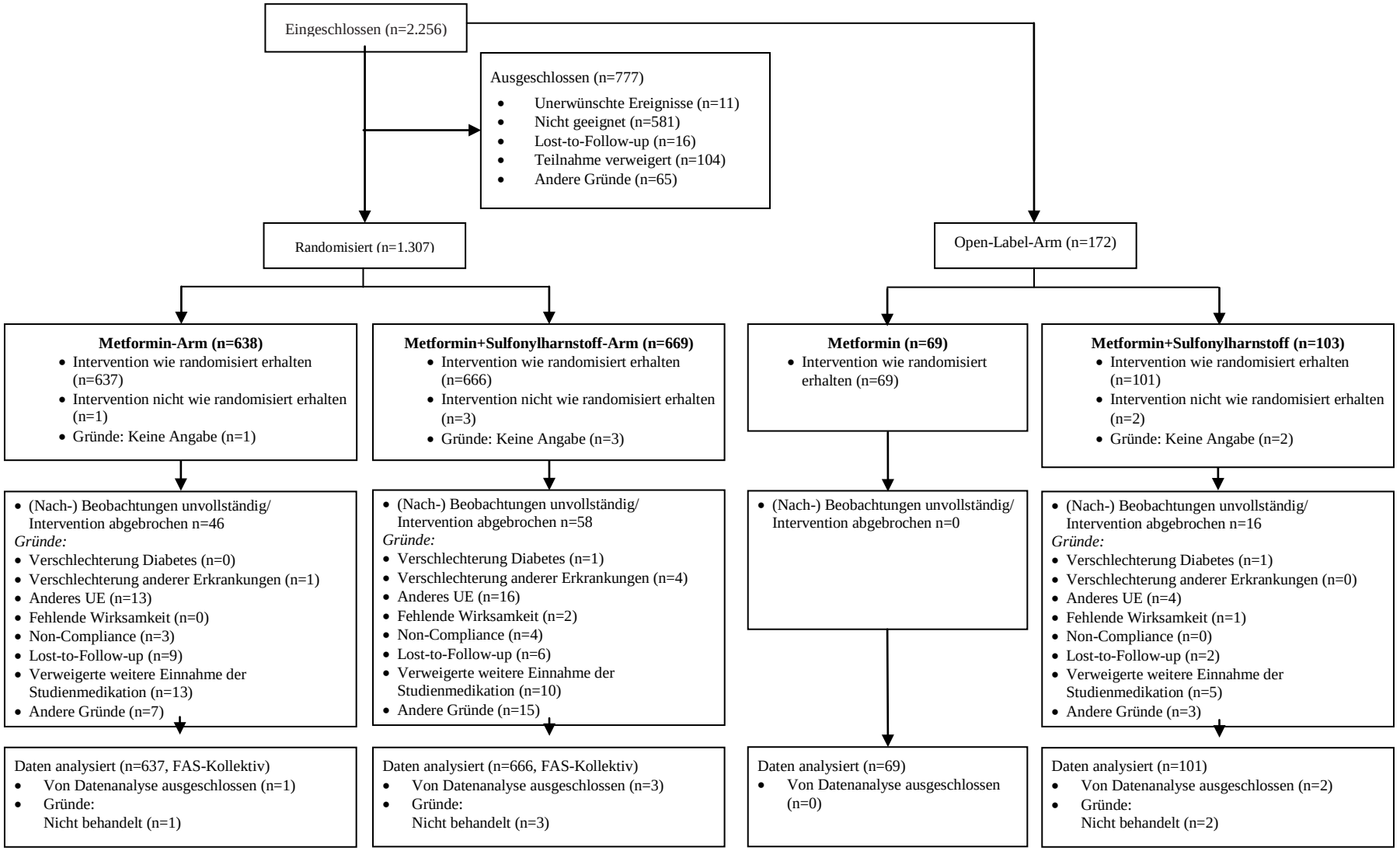


Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23

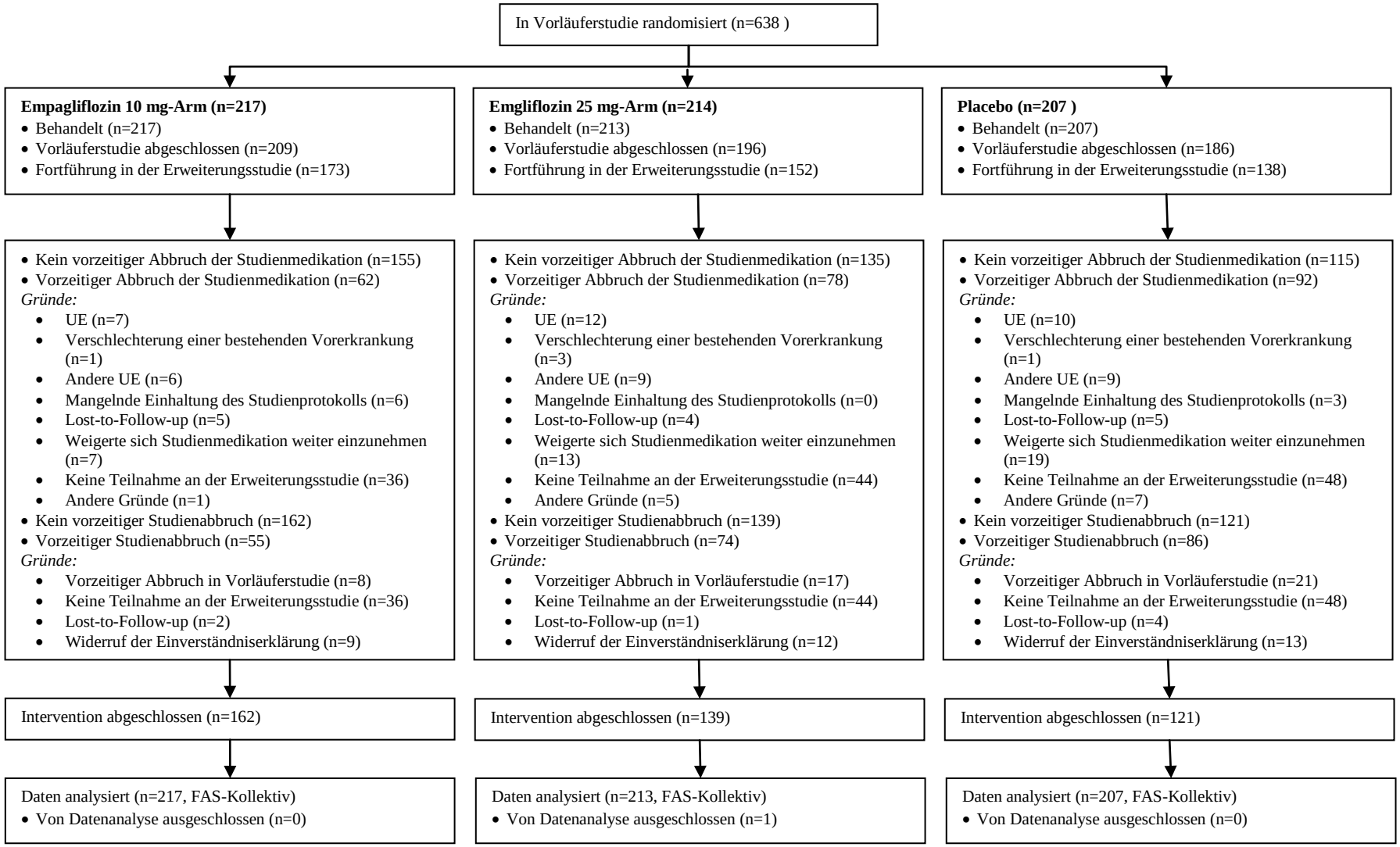


Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.31

Tabelle 4-317 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Effizienz, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (25 mg qd) im Vergleich zu Glimepirid (1 bis 4 mg qd) in der Zweifachtherapie mit Metformin. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte 104 Wochen mit einem Verlängerungszeitraum von 104 Wochen bei erwachsenen Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m^2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Metformin. Hierbei galt es, die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid zu überprüfen. Primäre Hypothesen: $H_{0,1}$: Adjustierte MWD des HbA1c bei Empagliflozin 25 mg und Glimepirid von Baseline bis Woche 52 und 104 ist >0,3 %. $H_{1,1}$: Adjustierte MWD des HbA1c bei Empagliflozin 25 mg und Glimepirid von Baseline bis Woche 52 und 104 ist ≤0,3 %. Primären Hypothesen wurden anhand einer Interimsanalyse in Woche 52 und der Hauptanalyse in Woche 104 mit einem einseitigen Test zum angepassten nominellen Signifikanzniveau von $\alpha_1=\alpha_2=0{,}0125$ (entsprechendes globales Signifikanzniveau von $\alpha=0{,}05$) getestet. Bei Ablehnung der primären Hypothesen wurden weitere Hypothesen im Bezug auf die zentralen sekundären Endpunkte (Beschreibung siehe 6a) auf einer hierarchischen Weise mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von $\alpha=0{,}025$ getestet: H_0: Kein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid 1 bis 4 mg von Baseline bis Woche 52 und 104. H_1: Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid 1 bis 4 mg von Baseline bis Woche 52 und 104.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, aktivkontrollierte, Parallel-gruppen-Vergleichsstudie der Phase III mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 –4 mg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale und keine lokale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: • Symptomatische Hypoglykämien wurden durch bestätigte Hypoglykämien in der Liste der zentralen sekundären Endpunkte ersetzt. • Änderung des Körpergewichtes >5 % statt >2 % wurde als ein weiterer sekundärer Endpunkt neu definiert. • Bezeichnung des Ausschlusskriteriums „Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA“ wurde als „akutes Koronarsyndrom (inklusive Non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris), Schlaganfall, oder TIA“ neu definiert. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde Leberschaden als zentrales protokollspezifisches UE hinzugefügt und als Änderung folgender Leberparameter nach Randomisierung definiert: Erhöhung von SGOT und/oder SGPT höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs kombiniert mit der Erhöhung des Bilirubins höher als das Zweifache der Obergrenze des Normbereichs derselben Blutprobe). • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde die Follow-up-Phase auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vier Wochen verlängert. • Entsprechend einer Forderung der FDA und EMA wurde die Studiendauer von zwei auf vier Jahre verlängert, d.h. auf der Basis der 104 Wochen wurde ein Verlängerungszeitraum von 104 Wochen ergänzt. • Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/<80 mmHg bis Woche 52 und 104 wurde als ein zentraler sekundärer Endpunkt definiert. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurden der primäre und alle zentralen sekundäre Endpunkte von Baseline bis Woche 208 erhoben. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurden folgende zusätzliche Endpunkte von Baseline bis Woche 208 erhoben: o HbA1c <7,0 % oder <6,5 %, o Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 %, o Änderung der NPG, o Änderung des Mean Daily Glucose-Profils o Änderung des Lipidprofils, o Gewichtsreduktion >2 % und >5 %, o Kombinationsendpunkt aus HbA1c <7 % oder Reduktion des HbA1c ≥1 %, keine bestätigten hypoglykämischen UE und Gewichtsverlust >2 %. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurde die gesamte Anzahl der Studienmedikamente, die an den Patienten verteilt wurden, von 1.750 auf 3.430 erhöht. Die Verteilungszeitpunkte wurden von bei Visite 7 bis 13 auf bei Visite 7 bis 21 verlängert. • Erweiterung des Ausschlusskriteriums „Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie“ um „oder Teilnahme an einer anderen Studie (eingeschlossen Studienmedikation und/oder Follow-up-Phase)“. Weitere Protokolländerungen befinden sich im Studienbericht zur Studie 1245.28.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM. • Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan. • Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin mit sofortiger Freisetzung (unverändert für 12 Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug ≥1.500 mg pro Tag bis hin zur maximal tolerierte Dosis oder maximalen Dosis gemäß dem lokalen Label. • HbA1c beim Screening: HbA1c ≥7,0 % und ≤10,0 %. • Alter beim Screening ≥18 Jahre. • BMI beim Screening ≤45 kg/m². • Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. • Alle Patienten, die an der ersten 104-wöchigen Studienphase teilnahmen und die Studie nicht abbrachen, konnten in die 104-wöchige Verlängerungsstudie eingeschlossen werden. <u>Ausschlusskriterien</u> • Während der Run-in-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Glukosespiegel von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung am nächsten Tag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alle anderen Antidiabetika-Therapien innerhalb 12 Wochen vor der Randomisierung (ausgenommen der Therapie mit Metformin, wie in den Einschlusskriterien definiert). • Aktues Koronarsyndrom (Non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder TIA) innerhalb 3 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung. • Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs und festgestellt während Screening und/oder Run-in-Phase. • Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als eGFR<60 ml/min (unter Verwendung der MDRD Formel) während Screening und/oder Run-in-Phase. • Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen könnten. • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren. • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie). • Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoff gemäß dem lokalen Label. • Anti-Adipositas-Behandlung innerhalb von drei Monaten vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screening, die zu einem instabilen Körpergewicht führen. • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion ausgenommen T2DM. • Frauen in der Phase der Prämenopause (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder gebärfähig waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwendeten bzw. während der Studie anwenden wollten und nicht damit einverstanden waren, während der Studienteilnahme regelmäßig Schwangerschaftstests vorzuweisen • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor der Einverständniserklärung, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt. • Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie. • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 181 Studienzentren in 23 Ländern (Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, UK, USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Placebo-Run-in-Phase: Zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 104 Wochen mit einer Erweiterung von 104 Wochen. <u>Behandlung</u> Tabletten (Filmtabletten):

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Empagliflozin 25 mg qd
Gleich aussehendes Placebo 25 mg (für Studiengruppe Glimepirid).
Kapsel (verkapselte Tabletten):
Glimepirid 1 bis 4 mg qd
Gleich aussehendes Placebo 1 bis 4 mg (für Studiengruppe Empagliflozin).
Hintergrundtherapie: Metformin.

Orale Einnahme qd, Tablette und Kapsel. Dosis von Glimepirid fing mit 1 mg täglich an, vom Prüfarzt in Vier-Wochen Abständen auf 4 mg erhöht.
</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>
Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (Screening)</td><td>-21</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-Run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>4</td><td>4</td><td>28</td></tr>
<tr><td>5</td><td>8</td><td>56</td></tr>
<tr><td>6</td><td>12</td><td>84</td></tr>
<tr><td>7</td><td>16</td><td>112</td></tr>
<tr><td>8</td><td>28</td><td>196</td></tr>
<tr><td>9</td><td>40</td><td>280</td></tr>
<tr><td>10</td><td>52</td><td>364</td></tr>
<tr><td>11</td><td>65</td><td>455</td></tr>
<tr><td>12</td><td>78</td><td>546</td></tr>
<tr><td>13</td><td>91</td><td>637</td></tr>
<tr><td>14</td><td>104</td><td>728</td></tr>
<tr><td>15</td><td>117</td><td>819</td></tr>
<tr><td>16</td><td>130</td><td>910</td></tr>
<tr><td>17</td><td>143</td><td>1001</td></tr>
<tr><td>18</td><td>156</td><td>1092</td></tr>
<tr><td>19</td><td>169</td><td>1183</td></tr>
<tr><td>20</td><td>182</td><td>1274</td></tr>
<tr><td>21</td><td>195</td><td>1365</td></tr>
<tr><td>22</td><td>208</td><td>1456</td></tr>
<tr><td>23</td><td>212 (Follow-up)</td><td>1484</td></tr>
</table>
<u>Der Hauptzielparameter</u>
HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-Run-in), 5, 7 und 23 (Follow-up).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1(Screening), 3, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 23 (Follow-up) erhoben.
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypoglykämische UE, SBP und DBP wurden bei allen Visiten erhoben. <u>Primärer Endpunkt</u> • Änderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52 und 104 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung). <u>Zentrale sekundäre Endpunkte</u> • Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 52 und 104. • Eintreten bestätigter Hypoglykämien bis Woche 52 und 104. • Änderung des SBP und DBP von Baseline bis Woche 52 und 104. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> • Änderung des HbA1c von Baseline nach 208 Wochen. • Änderung des Köpergewichtes von Baseline bis Woche 208. • Eintreten bestätigter Hypoglykämien während 208 Wochen. • Änderung des SBP und DBP von Baseline bis Woche 208. • Erreichen der treat-to-target Responder-Wirksamkeit gemessen am HbA1c-Wert <7,0 % oder <6,5 % nach 52, 104 und 208 Wochen. • Erreichen der relativen Responder-Wirksamkeit durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5 % nach 52, 104 und 208 Wochen. • Änderung des HbA1c bei Visiten im Laufe der Studie. • Änderung der NPG von Baseline bis Woche 52, 104 und 208. • Änderung der NPG bei Visiten im Laufe der Studie. • Änderung des mean daily glucose von Baseline bis Woche 28, 52, 104 und 208. • Änderung des Lipidprofils von Baseline bis Woche 52, 104 und 208. • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bei Visiten im Laufe der Studie. • Erreichen der Gewichtsreduktion >2 % und >5 % nach 52, 104 und 208 Wochen. • Kombinationsendpunkt aus HbA1c <7 % oder Reduktion des HbA1c ≥1 %, keine bestätigten Hypoglykämien und Gewichtsreduktion >2 % in Woche 52, 104 und 208. <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> • Änderung des Proinsulin/Insulin Verhältnisses von Baseline bis Woche 104 und 208. • Änderung des Insulins, Proinsulins und des C-Peptides von Baseline bis Woche 104 und 208. • Änderung des HOMA-Index von Baseline bis Woche 104 und 208. <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u> • Inzidenz der UE. • Eintritt hypoglykämischer Ereignisse. • Studienabbuch aufgrund von UE. • Eintritt klinisch relevanter neuer oder sich verschlechternden Feststellungen (als UE berichtet) bei der ärztlichen Untersuchung und beim 12-Kanal-EKG. • Einsatz von Rescue-Medikation. • Protokollspezifische UE inklusive verminderter Nierenfunktion und Leberschäden. • Kardiovaskuläre Ereignisse. • Änderungen klinischer Laborwerte von Baseline. • Neuer Eintritt von Albuminurie von Baseline bis Woche 52, 104 und 208. • Änderung in der Nierenfunktion und Knochenmarker (im Urin und Blut) im Laufe der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetische Endpunkte • Niedrigste steady-state-Plasmakonzentration von Empagliflozin nach Woche 12 und 28. Zusätzliche Endpunkte • Patientenberichtete Zielgrößen inklusive mittlerer EQ-5D Visual Analogue Scales, Fragebögen zur Therapiezufriedenheit (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) und Index Scores zum Gesundheitszustand im Laufe der Studie.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Standardabweichung von 1,2 % für eine Änderung im HbA1c-Wert im FAS bis Woche 52 und 104 angenommen. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin nach 52 und 104 Wochen lag bei 0,3 %. Um die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin 25 mg gegenüber Glimepirid mit einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,0125, das zur Interimsanalyse angepasst wurde, für die primären Hypothesen zeigen zu können, wurde die Fallzahl aus 698 Patienten pro Behandlungsarm benötigt. Diese hätte eine Power ≥95 % für einen paarweisen Vergleich. Für diese Studie mit zwei Armen wurde die Stichprobe von insgesamt 1.400 randomisierten Patienten errechnet, mit 700 Patienten pro Behandlungsarm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die Behandlung bis Woche 52 abgeschlossen haben oder nachdem sie die Einnahme der Studienmedikation frühzeitig beendeten. Das globale Signifikanzniveau von α=0,25 wurde gleich geteilt, sodass die Interimsanalyse in Woche 52 und die Hauptanalyse in Woche 104 jeweils ein Signifikanzniveau von 0,0125 hatten ($\alpha_1=\alpha_2=0{,}0125$). Die erste Phase der Studie wurde planmäßig (104 Wochen) durchgeführt. Die zweite Phase mit dem Verlängerungszeitraum von 104 Wochen sowie vier Wochen Follow-up ist zum Zeitpunkt der Erstellung noch nicht beendet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt. Die Nummer der zugeordneten Medikamente wurde in eCRF eingetragen und das entsprechende Medikamenten-Kit wurde an den Patienten geliefert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1–4 mg) lag bei 1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening (eGFR<90 ml/min; eGFR ≥90 ml/min) und der geografischen Region (Europa inklusive Südafrika,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Asien, Nordamerika und Lateinamerika).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das eCRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer in dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. Der Randomisierungscode wurde vom clinical trial support bis nach der Datenbanksperre geheim gehalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Randomisierungszeitraum dieser Studie (ab Visite 3) erfolgte doppelt verblindet, sodass nach der Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war, die tatsächliche Behandlung des Patienten kannte. Bei Notwendigkeit zur Meldung einer schwerwiegenden unerwarteten vermuteten Nebenwirkung hatten nur autorisierte Vertreter der Arzneimittelsicherheit das Recht, Zugang zu dem individuellen Randomisierungscode zu ermöglichen. Das Studienteam stellte auch während der Interimsanalyse weder unbefugtem Personal, noch lokalen klinischen Beobachtern, den Prüfärzten oder den Mitarbeitern vor Ort unverblindete Informationen auf Patientenebene zur Verfügung. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfärzte mittels IXRS/IWRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfungsarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten oder die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des eCRF dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich eine Tablette und eine Kapsel entsprechend einem double-dummy-Design verabreicht. Jeweils nur eine Tablette oder Kapsel entsprach der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin oder Glimepirid 1 bis 4 mg). Die andere enthielt ein gleichaussehendes Placebo (Placebo entsprechend Empagliflozin 25 mg oder Glimepirid 1 bis 4 mg).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse-Populationen Randomised Set: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation eingenommen haben. Treated Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis randomisierter Studienmedikation erhalten haben. FAS: Alle randomisierten Patienten, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt worden sind und bei denen mindestens ein HbA1c-Baseline-Wert erfasst worden ist. FAS-completers (Woche 104): Alle Patienten des FAS, die die Mindestdauer der Behandlung (104 Wochen: 683 Tage) absolvierten und die Studie nicht vorzeitig abbrachen. PPS (Woche 104): Alle Patienten des FAS, die keine bedeutende Protokollverletzung aufwiesen. PPS-completers (Woche 104): Alle Patienten aus dem PPS, die mindestens 683 Tage der Behandlung absolvierten. Primäre Analyse ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline während Woche 52 und 104, mit Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu Baseline als festen Effekten und dem Baseline-HbA1c als lineare Kovariable. Zweiseitige 95 %- sowie zweiseitige 97,5%-KI wurden separat zur ersten Interimsanalyse bzw. zur Hauptanalyse jeweils während Woche 52 und 104 dargestellt. Die primäre Analyse wurde am FAS-Kollektiv durchgeführt unter Verwendung von LOCF. Werte der Patienten, nachdem diese die Rescue-Medikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen und der letzte Wert vor Einnahme von Rescue-Medikation wurde fortgeschrieben. Sekundäre Analysen Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt: Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde mit einer Restricted Maximum Likelihood-basierten Mixed Model Repeated Measures Methode durchgeführt. Das Modell beinhaltete Behandlung, Nierenfunktion, geografische Region, Visite sowie die Interaktion Visite/Behandlung und HbA1c zu Baseline. Analyse der zentralen sekundären Endpunkte Zentrale sekundäre Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit LSMEANS aus demselben ANCOVA-Modell am FAS analysiert. Weitere Endpunkte im Bezug auf die Wirksamkeit wurden ebenfalls am FAS durchgeführt. Hierbei wurden kontinuierliche sekundäre Endpunkte anhand eines ähnlichen oben beschriebenen Modells analysiert. Deskriptive Statistik wurde für jeden Endpunkt je nach Visite, falls geeignet, zusammengefasst. Kategoriale sekundäre Endpunkte wurden mit den Häufigkeiten und Anteilen je nach Behandlungsgruppe bzw. nach Visite, falls geeignet, tabellarisiert. Multikategoriale Endpunkte wurde anhand passenden Chi-Quadrat-Tests (oder Exakt Tests) analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte untersuchte man mithilfe der logistischen Regression, aus der die Odds Ratios mit den 95 %-KI und den p-Werten dargestellt wurden. Die Sicherheitsanalyse wurde basierend auf den deskriptiven Daten der Laborwerte im Laufe der Studie durchgeführt und anhand der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Häufigkeitstabellen abgebildet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Bei der Randomisierung erfolgte die Stratifizierung auf Basis der Nierenfunktion beim Screening (eGFR<90 ml/min/1,73 m²; eGFR ≥90 ml/min/1,73 m^2), welches als Basis für die Subgruppenanalysen dient. Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, Baseline-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS.
-	**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	Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Empagliflozin 25 mg/Metformin: 769 Glimepirid 1–4 mg/Metformin: 780 b) Behandelte Patienten Empagliflozin 25 mg/Metformin: 765 Glimepirid 1–4 mg/Metformin: 780 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Empagliflozin 25 mg/Metformin: 765 Glimepirid 1–4 mg/Metformin: 780
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm..
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2010 bis 08/2013 (104 Wochen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die 1. Phase der Studie (104 Wochen) wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; ; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HOMA: Homöostase-Index; IR: Insulinresistenz; IS: Insulinensitivität; ITT: Intention-to-Treat; IXRS: Interactive Voice and Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; LSMEANS: Least Squares Means; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomografie; MWD: Mittelwertdifferenz; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; qd: einmal täglich; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung; PPS: Per Protocol Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

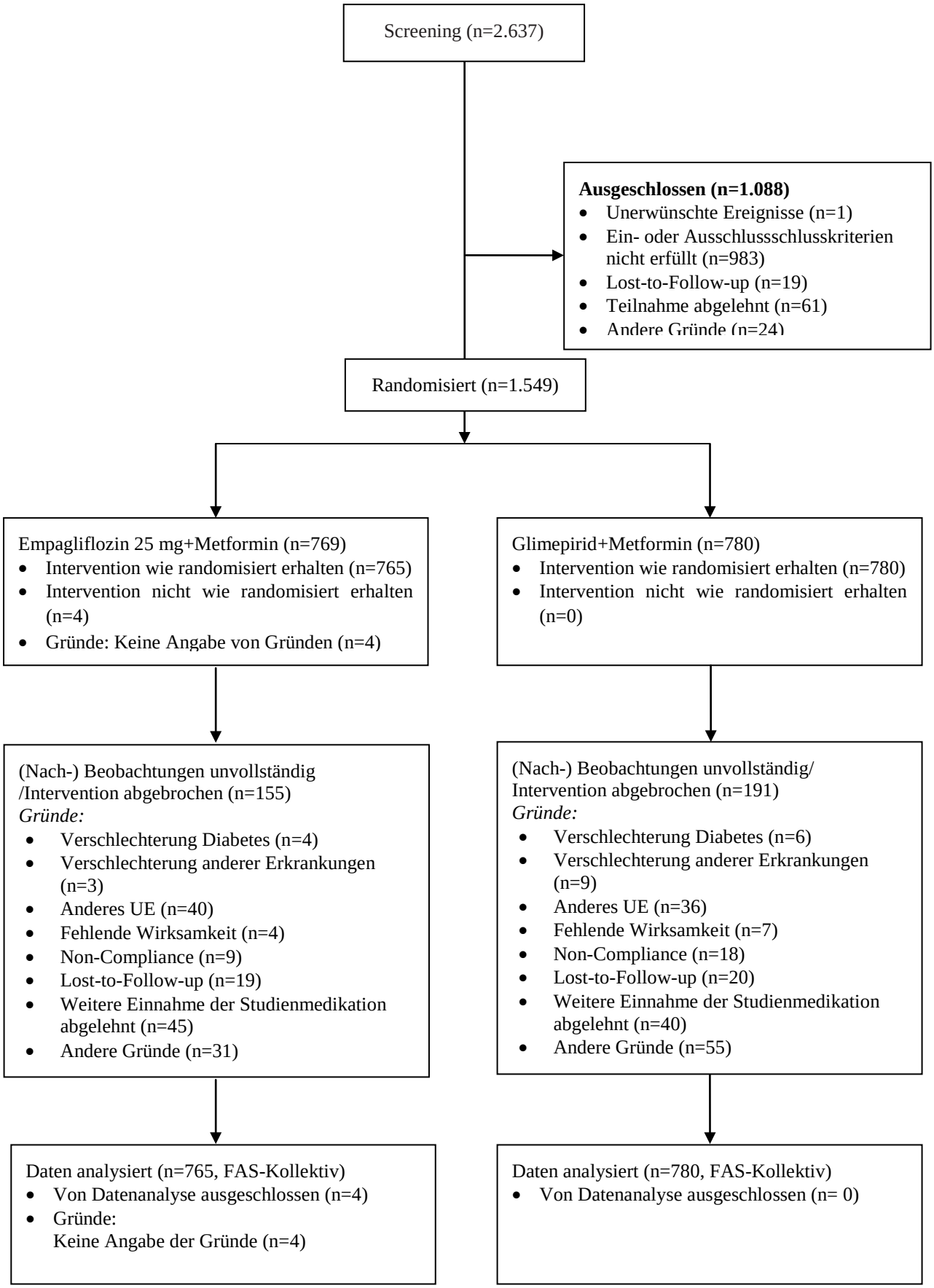


Abbildung 4-8: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.28

Tabelle 4-318 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Effizienz, Sicherheit und Verträglichkeit von den Kombinationspräparaten Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg bzw. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg im Vergleich zu den einzelnen Präparaten Empagliflozin 25 mg qd, Empagliflozin 10 mg qd und Linagliptin 5 mg qd. Hierbei galt es, die Überlegenheit der Kombinationspräparate Empagliflozin/Linagliptin gegenüber den einzelnen Bestandteilen zu überprüfen. Die Untersuchung fand bei behandlungsnaiven Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle oder Patienten mit Metformin als Hintergrundbehandlung und ungenügender Blutzuckerkontrolle statt. Die Durchführung der Primäranalyse erfolgte nach Woche 24 der Studie und die finale Analyse nach Woche 52. Um die Hypothesen der primären Analyse zu testen, wurden die Null- und Alternativhypothesen auf die zwei Dosierungen der Kombinationspräparate gruppiert. Bei jeder Wirkstoffmenge gab es zwei Hypothesen, die bewertet haben, ob die Kombinationstherapie den einzelnen Bestandteilen überlegen ist. Getestete Hypothesen besaßen eine hierarchische Struktur: 1. Zuerst wurden Hypothesen im Bezug auf die hohe Dosis (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg) mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet: $H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5mg von Baseline bis Woche 24. $H_{A,1}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5mg von Baseline bis Woche 24. $H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 25 mg von Baseline bis Woche 24. $H_{A,2}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 25 mg von Baseline bis Woche 24. 2. Bei Ablehnung beider Hypothesen wurden weitere Hypothesen im Bezug auf die niedrige Dosis (Empagliflozin 10 mg/ Linagliptin 5 mg) ebenfalls mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet: $H_{0,3}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5 mg von Baseline bis Woche 24. $H_{A,3}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5 mg von Baseline bis Woche 24. $H_{0,4}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 10 mg von Baseline bis Woche 24. $H_{A,4}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 10 mg von Baseline bis Woche 24. 3. Bei Ablehnung beider Hypothesen wurden weitere Hypothesen mit derselben Hierarchie ebenfalls mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Nur bei Überlegenheit des primären Endpunktes, wurde das Testen der Hypothesen für die zentralen sekundären Endpunkte fortgesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg vs.Empagliflozin 25 mg vs. Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 3 globale und keine lokale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: • Statt des Randomised Set, Verwendung des FAS als ITT Population auf Wunsch der FDA. Zusätzlich wurden 30 Patienten in der Studie eingeschlossen, um die erwartete Anzahl des Therapieabbruchs vor der ersten Messung des HbA1c während der Behandlung abzudecken. • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen die DPP4-Inhibitoren wurden als Ausschlusskriterium ergänzt. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 zur sekundären Analyse des FAS inklusive FAS-Completers ergänzt. • Patienten mit einem HbA1c-Wert <7 % von Studienbeginn bis Woche 24 wurden als ein zentraler sekundärer Endpunkt neu definiert. • Vergleich zwischen den Kombinationspräparaten und Empagliflozin im Bezug auf die Veränderung des Körpergewichtes von Studienbeginn bis Woche 24 wurde als ein zusätzlicher Endpunkt definiert. • Alle bestätigenden Analysen der primären und zentralen sekundären Endpunkte sollten in Woche 24 durchgeführt werden. • Labortests wurden hinzufügt. Die Beschreibung zur klinischen Auswertung von Leberschäden wurde korrigiert. • Bei vermuteter Bauchspeicheldrüsenentzündung sollte die Studie abgebrochen werden. • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischer und zusätzlicher Ereignisse (Krebserkrankung, Neoplasien und Volumenverlust) wurden definiert. • Einsatz von Rescue-Medikation wurde als zusätzlicher Endpunkt statt als Sicherheitsendpunkt dargestellt. • Eine Sensitivitätsanalyse zu Woche 24 wurde anhand der FAS-Population (Daten nach Woche 52) durchgeführt, um die Analysen der primären und sekundären Endpunkte zu bestätigen. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde die MMRM Methode als Alternative zur LOCF Methode für die primäre Analyse in Woche 24 berücksichtigt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM • Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. • Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan. • Behandlungsnaive Patienten (d.h. keine OAD-Therapie, kein GLP-1-Analogon oder Insulin innerhalb zwölf Wochen vor der Randomisierung) **oder** zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin. Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis oder die maximale Dosis gemäß dem lokalen Label (unveränderte Therapie innerhalb zwölf Wochen vor Randomisierung).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• HbA1c beim Screening: HbA1c ≥7,0 % und ≤10,5 % (≥53,0 mmol/mol und ≤91,3 mmol/mol) • Alter beim Screening ≥18 Jahre • BMI beim Screening ≤ 45 kg/m² <u>Ausschlusskriterien</u> • Während der Run-in-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Glukosespiegel von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung am nächsten Tag • Therapien mit anderen Antidiabetika innerhalb zwölf Wochen vor der Randomisierung (ausgenommen der Therapie mit Metformin definiert in den Einschlusskriterien) • Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris), Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke innerhalb drei Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung • Angenommene Lebererkrankung, definiert nach der Serumkonzentration von SGOT, SGPT oder alkalischer Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs; bestimmt während des Screening und/oder Run-in-Phase • Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als eGFR<60 ml/min (MDRD Formel); bestimmt während des Screening und/oder Run-in-Phase • Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine chronische Malabsorption hervorrufen könnten • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachten (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Kontraindikation zu Metformin gemäß dem lokalen Label (geeignet nur für die Patienten mit Metformin Hintergrundbehandlung) • Anti-Adipositas-Behandlung innerhalb der drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen (z.B. operative Eingriffe, aggressive Diäten) zum Zeitpunkt des Screenings, die zu einem instabilen Körpergewicht führten • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM • Frauen in der Phase der Prämenopause (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder gebärfähig waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollten und nicht damit einverstanden waren, während der Studienteilnahme regelmäßig Schwangerschaftstests vorzuweisen • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor Einverständniserklärung, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt • Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie oder Teilnahme an der Follow-up-Phase einer anderen Studie (ausgenommen der Teilnahme an Beobachtungsstudien) • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Studie gefährden könnte
• Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber DPP4-Inhibitoren.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multinationale, multizentrische Studie mit 212 Studienzentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Italien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA).
Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Offene Placebo-Run-in-Phase 2 Wochen.

Behandlung mit Studienmedikation: 52 Wochen

<u>Behandlung in der behandlungsnaiven Subpopulation:</u>
• Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 25 mg oder
• Empagliflozin 10 mg oder
• Linagliptin 5 mg oder
• Gleich aussehendes Placebo
Orale Einnahme qd, Filmtabletten.

<u>Behandlung in der Metformin Subpopulation:</u>
• Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 25 mg oder
• Empagliflozin 10 mg oder
• Linagliptin 5 mg oder
• Gleich aussehendes Placebo,
Orale Einnahme qd, Filmtabletten..</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (Screening)</td><td>-28</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-Run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr>
<tr><td>8</td><td>32</td><td>225</td></tr>
<tr><td>9</td><td>40</td><td>281</td></tr>
<tr><td>10</td><td>52</td><td>365</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

11	56 (Follow-up)	393

Der Hauptzielparameter
HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-Run-in) und 11 (Follow-up).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde die Nüchternplasmaglukose bei allen Visiten außer beim Screening erhoben. Das Körpergewicht wurde bei den Visiten 1 (Screening), 3, 7 und 10 erfasst.

Primärer Endpunkt
Änderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 24 (Baseline ist der letzte Wert vor der Randomisierung).

Wesentliche sekundäre Endpunkte
- Änderung der Nüchternplasmaglukose von Baseline bis Woche 24
- Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 (Kombinationspräparate im Vergleich zu Linagliptin)
- Erreichen der Treat-to-Target Responder-Wirksamkeit gemessen an dem HbA1c-Wert von <7,0 % (<53,0 mmol/mol) nach 24 Wochen.

Weitere sekundäre Endpunkte: (c71)
- Erreichen der treat-to-target Responder-Wirksamkeit gemessen an dem HbA1c-Wert von <7,0 % (<53,0 mmol/mol) nach 52 Wochen und an dem HbA1c-Wert von <6,5% (<47,5 mmol/mol) nach 24 Wochen bzw. 52 Wochen
- Erreichen der relativen Responder-Wirksamkeit durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5% (5,5 mmol/mol) nach 24 Wochen bzw. 52 Wochen
- Änderung des HbA1c von Baseline bis Woche 52 und im Laufe der Studie
- Änderung der Nüchternplasmaglukose von Baseline bis Woche 52und im Laufe der Studie
- Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 (Kombinationspräparate im Vergleich zu Empagliflozin)
- Änderung des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 52 und in der Follow-up Phase (Woche 56)
- Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 52 sowie in der Follow-up Phase (Woche 56)
- Änderung des SBP und DBP von Baseline bis Woche 24 bzw. Woche 52.

Endpunkte, die auf Biomarkern basieren (nur für die behandlungsnaive Studiengruppe)
- Änderung des Nüchternplasmainsulins und des HOMA Index von Baseline bis Woche 24.

Sicherheitsrelevante Endpunkte
- UE
- UE von besonderem Interesse inklusive Hypoglykämien, Harnwegsinfektionen und genitalen Infektionen, Volumenverlust und Malignität, sowie protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (Leberschädigung, verminderte Nierenfunktion, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautreaktionen und Pankreatitis)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Änderungen klinischer Laborwerte und Vitalparameter von Baseline.

Pharmakokinetische Endpunkte
- Niedrigste Steady-State-Plasmakonzentration von Empagliflozin und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Linagliptin bei den Visiten 4, 5 und 7. Zusätzliche Endpunkte • Einsatz von Rescue-Medikation • Patientenberichtete Zielgrößen inklusive mittlerer EQ-5D Visual Analogue Scales und Index Scores zum Gesundheitszustand im Laufe der Studie.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf früheren Ergebnissen mit Empagliflozin wurde zur Berechnung des Stichprobenumfangs eine Effektgröße von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 1,05 % angenommen. Um einen Unterschied zwischen den Kombinationspräparaten und den einzelnen Komponenten Empagliflozin 10 mg, 25 mg sowie Linagliptin mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 130 Patienten benötigt. Diese hätte eine Power ≥97 % für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-Power von ≥89 %. Mit einer angenommenen Drop-out-Rate von 2 % musste die Fallzahl aus 266 Patienten pro Studienarm bestehen (133 behandlungsnaive Patienten und 133 Patienten mit Metforminbehandlung). Für diese Studie mit 5 Studienarmen wurde die Stichprobe auf insgesamt 1.330 randomisierten Patienten kalkuliert, d.h. 665 randomisierte Patienten pro Subgruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Analyse des primären Endpunktes und sämtliche Endpunkte mit Woche 24 als Cut-off wurden nach Woche 24 ausgewertet. Die Studie wurde planmäßig (52 Wochen Behandlungszeit mit Woche 24 als Cut-off und 4 Wochen Follow-up) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt. Die Nummer der zugeordneten Medikamente wurde in das eCRF eingetragen und das entsprechende Medikamenten-Kit wurde an den Patienten geliefert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Subpopulation (behandlungsnaiv oder Metforminbehandlung) lag bei 1:1:1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim Screening (<8,5 %; ≥8,5 %), der Nierenfunktion beim Screening (eGFR≥90 ml/min/1,73 m²; 60 - 89 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika). Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Zehner-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das eCRF eingegeben, so dass das entsprechende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde gewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Placebo-Run-in-Phase dieser Studie war einfach verblindet, d.h. die Patienten wussten nicht, dass sie ein Placebo für jede mögliche Therapie erhielten. Die randomisierte Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach der Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war oder ein Interesse an der Studie hatte, die tatsächliche Behandlung des Patienten kannte. Da die Daten für die primären Analysen zur Auswertung während der laufenden Studie nach 24 Wochen entblindet worden sind, wurden Prozesse eingeführt, die die Studienintegretät bewahren sollten und sicher stellten, dass keine ethischen Aspekte verletzt worden sind. Die Vertraulichkeit der Ergebnisse wurde bis zur Entblindung der Studie für die finale Analyse erhalten. Keiner der Prüfärzte, der Patienten oder des Studienpersonals, falls diese an den finalen Analysen der Studie teilgenommen haben, hatte Zugriff auf die Daten aus den primären Analysen. Alle Personen, die Zugriff auf die Auswertungen der primären Analysen hatten, mussten eine Verschwiegenheitserklärung unterzeichnen. Die Studienprogrammier und die medizinischen Studienschriftsteller blieben verblindet bis zum Zeitpunkt des primären Data Base Lock. Der Studienstatistiker wurde entblindet, um die Analyse in Woche 24 durchführen zu können. Die Aufgaben des Statistikers wurden für den weiteren Verlauf der Studie von einem verblindeten Co-Studienstatistiker übernommen. Eine Entblindung im Notfall war durch einen Sicherheitsentschlüsselungscode für die Prüfärzte mittels IXRS möglich. Auf die Entblindung sollte nur in einer Notfallsituation zugegriffen werden, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten oder um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten gebrochen wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entblindung, zusammen mit dem Datum und Initialien der Person, die die Entblindung initiiert hat, auf der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechenden Seite des eCRF dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich fünf Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design verabreicht. Nur eine Tablette entsprach der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg) und die restlichen enthielten ein gleichaussehendes Placebo (z. B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Populationen</u> Screened Patient Set: Alle Patienten, die ihre Einverständniserklärung gegeben haben und an mindestens einer Screening-Prozedur bei Visite 1 teilgenommen haben. Randomisierungsset: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation eingenommen haben. Treated Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis randomisierter Studienmedikation erhalten haben. FAS: Alle randomisierten Patienten, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt worden sind, mit mindestens einem HbA1c-Baseline-Wert und mit mindestens einem HbA1c-Wert während der Behandlung. FAS-Completers (Woche 24 und 52): Alle Patienten des FAS, die die Mindestdauer der Behandlung (24 Wochen: 161 Tage; 52: 357 Tage) absolvierten und die Studie nicht vorzeitig abbrachen. PPS (Woche 24): Alle Patienten des FAS, die keine bedeutende Protokollverletzung aufwiesen. PPS-Completers (Woche 24): Alle Patienten aus dem PPS, die mindestens 161 Tage der Behandlung absolvierten. Statistische Auswertungen erfolgten separat für die behandlungsnaive und die mit Metformin behandelte Studiengruppe. <u>Primäre Analyse</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline während Woche 24, mit Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu Baseline als festen Effekten und dem Baseline-HbA1c als linearer Kovariablen. Die primäre Analyse wurde am FAS-Kollektiv durchgeführt unter Verwendung von LOCF. Werte der Patienten, nachdem diese die Rescue-Medikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen und mit dem LOCF-Vorgehen ersetzt. <u>Sekundäre Analysen</u> Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt: Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von FAS (24 Wochen), FAS-Completers (24 Wochen und 52 Wochen), PPS (24 Wochen) und PPS-Completers (24 Wochen) zur Abbildung der Auswirkungen von Protokollverletzungen und vorzeitigem Therapieabbruch auf den primären Endpunkt. Verwendung des gleichen statistischen Modells für die finale Analyse mit dem finalen Datenset. Zusätzlich: Beschränktes Maximum-Likelihood-basierendes MMRM anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d.h. nur tatsächlich beobachtete Fälle; Woche 24 und 52). Das Modell beinhaltete Behandlung, Nierenfunktion, geografische Region, Visite sowie die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und HbA1c als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lineare Kovariable. <u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Der wesentliche sekundäre Endpunkt Köpergewicht wurde über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert. Der treat-to-target Endpunkt HbA1c <7,0 % wurde anhand der logistischen Regression analysiert. Subgruppenanalysen wurden für die primären und die zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen wurden in Alter, Baseline-HbA1c, geografische Region, Geschlecht und Nierenfunktion eingeteilt. Weitere Endpunkte im Bezug auf die Wirksamkeit wurden deskriptiv beschrieben. Für sekundäre Endpunkte wie Blutdruck und Hüftumfang wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Restliche treat-to-target Endpunkte und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mithilfe der logistischen Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz der Rescue-Medikation über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank Test dargestellt. Für die Endpunkte Harnweginfektionen und genitale Infektionen wurde die Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Für Lipidparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, Baseline-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS. Signifikante Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt (p<0,1) grafisch dargestellt. Kleine Subgruppen (≤ 35 Patienten) wurden von der ANCOVA ausgeschlossen.
-	**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,	Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 141 Empagliflozin 10 mg: 140 Linagliptin 5 mg: 132 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Empagliflozin 25 mg: 135 Empagliflozin 10 mg: 134 Linagliptin 5 mg: 135 b) Behandelte Patienten Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 141 Empagliflozin 10 mg: 140 Linagliptin 5 mg: 132 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 135 Empagliflozin 10 mg: 134 Linagliptin 5 mg: 135 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 134 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 135 Empagliflozin 25 mg: 140 Empagliflozin 10 mg: 137 Linagliptin 5 mg: 128 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 134 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 135 Empagliflozin 25 mg: 133 Empagliflozin 10 mg: 132 Linagliptin 5 mg: 133
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2011 bis 09/2013.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; ; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; GCP: Good Clinical Practice HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HOMA: Homöostase-Index; IR: Insulinresistenz; IS: Insulinensitivität; ITT: Intention-to-Treat; IXRS: Interactive Voice and Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomografie; OAD: Orale Antidiabetika; qd: einmal täglich; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung; PPS: Per Protocol Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar

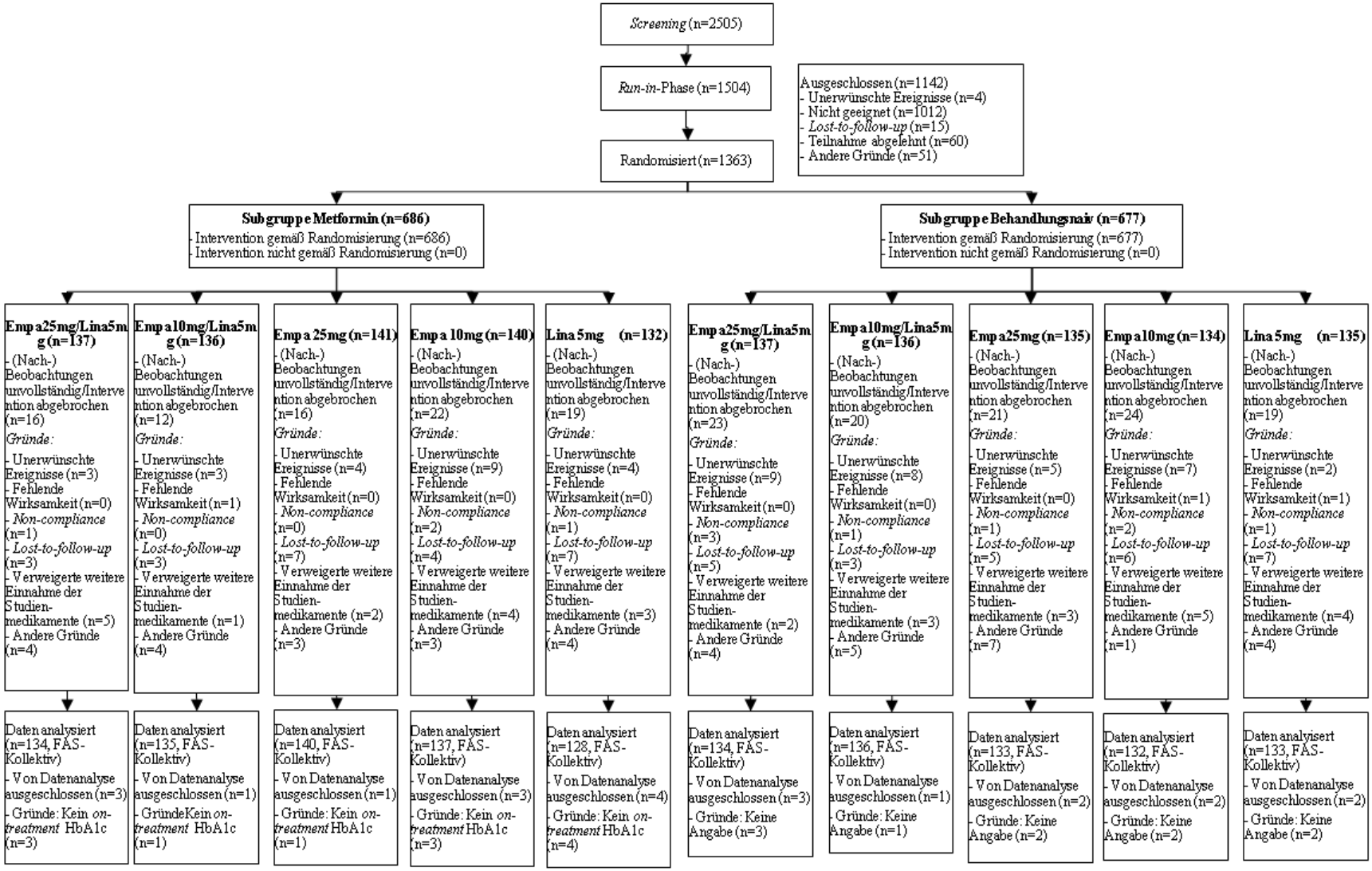


Abbildung 4-9: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.1

Tabelle 4-319 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziele waren die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5 mg/Tag) vs. Glimepirid (1–4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle unter einer Vortherapie mit Metformin allein oder Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum Hypothesen nach 104-wöchiger Behandlung: Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, multinational, randomisiert, doppelblind, Double-Dummy, Parallelgruppen, mit aktiver Vergleichsgruppe. Behandlungsdauer 104 Wochen nach sechswöchiger Auswaschphase (Patienten, die mit Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren) und einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase und gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Durch Amendments zum Prüfplan wurden die folgenden für die Methodik relevanten Änderungen vorgenommen: Definition von Leberenzymerhöhungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und die Niere betreffende Ereignisse als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (Events of Interest) Anpassung der Definition der Hypoglykämie an neue Leitlinien der FDA und EMA Einführung zusätzlicher Zeitpunkte für die Bestimmung von Biomarkern Aktualisierung der Event Adjudication Endpoints anhand der Empfehlungen des FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting July 2008. Ergänzung konfirmatorischer Hypothesen für die geplante Zwischenauswertung Änderung der Fallzahl aufgrund neuer Erkenntnisse zur Wirksamkeit der DPP-4-Inhibitoren Hinzufügung zweier zentraler sekundärer Endpunkte (Körpergewicht und hypoglykämische Ereignisse) – hierarchische Testung auf Überlegenheit von Linagliptin Hinzufügung der Bestimmung von Alpha-Insulin, Alpha-GAD65, Alpha-IA-2 und Alpha-ICA zur Untersuchung des Einflusses von Linagliptin bzw. Glimepirid auf die Beta-Zell-Autoimmunität

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Nationale Amendments zum Prüfplan, die Ein- bzw. Ausschlusskriterien betreffen, siehe Punkt 4a)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche und weibliche Patienten mit T2DM Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum Seit zehn Wochen unveränderte antidiabetische Vorbehandlung Stabile Tagesdosis von Metformin von ≥1.500 mg (oder geringer bei Einnahme der maximalen tolerierten Dosis) Während der Studienteilnahme unveränderte Tagesdosis von Metformin HbA1c bei der Screening-Untersuchung: Patienten mit Wash-out-Phase: ≥6,0–≤9,0 % (Niederlande: ≥6,5 %–≤8,5 %; lokales Amendment zum Prüfplan) Patienten ohne Wash-out-Phase: ≥6,5–≤10,0 % (Niederlande: ≥6,5–≤8,5 %) HbA1c am Beginn der Run-in-Periode ≥6,5–≤10,0 % Alter beim Screening ≥18 bis ≤80 Jahre BMI beim Screening ≤40 kg/m^2 (Niederlande: ≥25–≤40 kg/m^2) Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA innerhalb von sechs Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Leberfunktionseinschränkung SGOT, SGPT oder AP höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber den Prüfsubstanzen (Linagliptin, Glimepirid) oder ihrer Inhaltsstoffe Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1-RA, Insulin oder Präparaten zur Gewichtsreduktion (z. B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb von drei Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Alkoholabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte; Drogenabhängigkeit Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von zwei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>während der Studie anwenden wollen
Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >1,5 mg/dl)
Hereditäre Galaktoseintoleranz
Zusätzlich in Frankreich (lokales amendment zum Prüfplan): Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatinin-clearance <60 ml/min)
Zusätzlich in UK (lokales Amendment zum Prüfplan): Diabetes mellitus Typ 1, Diabetisches Koma oder Ketoazidose, bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Sulfonylharnstoffen.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multinationale, multizentrische Studie mit 209 Studienzentren in 16 Ländern (Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, Großbritannien, USA).
Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td><u>Bei Vorbehandlung mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum:</u>
Wash-out sechsWochen, offene Placebo-Run-in-Phase zwei Wochen.
<u>Bei Vorbehandlung mit Metformin:</u>
Offene Placebo-Run-in-Phase zwei Wochen.
<u>Behandlung:</u>
Unveränderte Weiterbehandlung mit Metformin. Behandlung mit Studienmedikation 104 Wochen (mit Dosistitration der Vergleichstherapie (Glimepirid) in den ersten zwölf Wochen).

Linagliptin: Tabletten 5 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung: 1 Tablette/Tag
Glimepirid: überkapselte Tabletten 1–4 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung 1–4 mg/Tag

Behandlung mit Linagliptin-Tablette plus Glimepirid-Placebo oder Glimepirid überkapselte Tablette plus Linagliptin-Placebo</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1a und 1b</td><td>-8 (Screening)</td><td>-56</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td>0</td></tr>
<tr><td>4</td><td>4</td><td>28</td></tr>
<tr><td>5</td><td>8</td><td>56</td></tr>
<tr><td>6</td><td>12</td><td>84</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**

7	16	112
8	28	196
9	40	280
10	52	364
11	65	455
12	78	546
13	91	637
14	104	728
15	105 (Follow-up)	735

HbA1c, der Hautptzielparameter, wurde bei allen Visiten außer Ib und 15 (Follow-up) bestimmt.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des standardisierten Selbstbeurteilungsbogens EQ-5D erhoben, die Therapiezufriedenheit mit dem standardisierten Selbstbeurteilungsbogen DTSQ.

Primäre Endpunkte:

Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 und zu Woche 104 (Baseline bedeutet letzter Wert vor Randomisierung).

Sekundäre Endpunkte:

- Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 (zentraler sekundärer Endpunkt)
- Hypoglykämische Episoden während der 104-wöchigen Behandlungszeit
- Änderungen des Nüchternblutzuckers im Plasma von Baseline bis Woche 104 (zentraler sekundärer Endpunkt)
- Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0 % oder <6,5 % nach 104 Wochen
- Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5 % nach 104 Wochen
- HbA1c-Reduktion über die Studiendauer
- MTT: Veränderung des zwei Stunden post-prandialen Glukosewertes von Baseline bis Woche 104

Weitere Endpunkte:

- Persistenz (Coefficient of Durability) der HbA1c-Response bei Patienten mit mindestens zwei Werten nach Woche 24
- Gebrauch von Rescue-Medikation
- HOMA-IR und Insulinsekretion (HOMA-%B) bei Baseline und nach 104-wöchiger Behandlung
- Disposition index (abgeleitet von den Indizes für Insulinsensitivität und Beta-Zellfunktion bei Baseline und nach 104 Wochen)
- Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 104
- Änderung der Lipidparameter (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) von Baseline bis Woche 104

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Pharmakokinetik und -dynamik von Linagliptin • Veränderung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses im Plasma während der Behandlung • MTT • AUC Glukosekonzentrations-Zeitkurve, AUC Insulin, AUC C-Peptid, AUC Insulin/AUC Glukose bei Baseline und Woche 104 und Veränderung dieses Verhältnisses unter der Behandlung • EQ-5D und DTSQ status version bei Baseline (Visite 3), Visite 5 und Visiten 7–14 • HCRU bei Baseline (Visite 3) und Visiten 5–14 (für pharmakoökonomische Berechnungen) • Betazell-Autoantikörper-Profil • Autoantikörper gegen Insulin <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbruch wegen UE • Klinisch relevante Verschlechterung oder neue Befunde bei der körperlichen Untersuchung, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsrate) gegenüber Baseline • Klinisch relevante Veränderungen oder neue Befunde im EKG, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Laborwerten • Kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder andere myokardiale Ischämie, Tod aus kardiovaskulärer Ursache inkl. Schlaganfall)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s.o. Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ursprüngliche Fallzahlschätzung: 570 Patienten pro Gruppe – 90 % Power – erwartete Differenz der HbA1c-Reduktion von 0,1% - Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0,35 % - einseitiges α von 0,025 für Test auf Nicht-Unterlegenheit. Erhöhung der Fallzahl auf 707 Patienten pro Gruppe aufgrund des inferentiellen Testens bei der Zwischenanalyse nach 52 Wochen und der daraus resultierenden α-Adjustierung (zwei primäre Endpunkte, α=0,0125 einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	<u>Gesamte Studie:</u> Neue toxikologische Erkenntnisse oder SUE, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren Zeitplan nicht eingehalten (z. B. Rekrutierungszeit doppelt so lang wie geplant) <u>Einzelner Patient:</u> Rücknahme der Einverständniserklärung Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation, die einen Einfluss auf

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		die Studienbehandlung haben kann Patient kann aus medizinischen Gründen nicht weiter teilnehmen (z. B. Operation, UE, andere Erkrankungen) NPG-Wert >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) während der Wash-out-/Placebo-Run-in-Phase (bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) NPG-Wert >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) (bestimmt im Prüfzentrum und bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) trotz Einnahme der Rescue-Medikation HbA1c >8,5 % trotz Einnahme der Rescue-Medikation Hypoglykämie, die den Patienten auf Dauer gefährdet hätte (z. B. wiederholte hypoglykämische Episoden)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1-Randomisierung Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt der dritten Visite. Stratifizierung nach HbA1c (<8,5 % versus ≥8,5 %) (Ergebnis der Untersuchung zu Beginn der Placebo-Run-in-Phase) und vorangegangener antidiabetischer Behandlung (Metformin-Monotherapie, Metformin-Kombinationstherapie)
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	Der Zugang zum Randomiserungscode wurde auf einen bestimmten Personenkreis beschränkt. Er wurde kontrolliert und dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s.o. Punkt 8a Investigator mittels IVRS. Ein Anruf beim IVRS-Provider war während der doppelblinden Behandlungsphase bei jeder Visite erforderlich, um eine neue Medikamenten-Packungsnummer zu erfragen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS). Die Tabletten bzw. Kapseln und die dazugehörigen Placebo-Tabletten und –kapseln (Double-Dummy-Design) hatten ein identisches Aussehen. Der Zugriff auf den Randomisierungscode (via IVRS) war beschränkt und zu dokumentieren. Lediglich die Placebo-Run-in-Phase war nicht verblindet. Die Placebo-Kapseln und Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen (Double-Dummy-Design). Medikamentenzuteilung und Dosisanpassungen erfolgten über ein interaktives

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Sprachdialogsystem. Darüber hinaus war sichergestellt, dass die Ergebnisse der Zwischenauswertung nicht kommuniziert wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-Dummy-Design
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Populationen:</u> Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten Treated Set (TS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben Full Analysis Set (FAS): alle behandelten Patienten, die eine Baseline-Messung und mindestens eine Messung des HbA1c-Wertes während der Behandlung hatten FAS-Completers: alle Patienten aus dem FAS, die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen Per Protocol Set (PPS): alle Patienten des FAS, die keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen PPS-Completers: alle Patienten aus dem PPS die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen MTT-Set: alle Patienten des FAS, die einen validen MTT bei Baseline und mindestens einen validen MTT (valider NPG-Wert und zwei Stunden postprandiale Glukose-Werte) während der Behandlung aufwiesen <u>Primäre Analysen</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline bis Woche 104 (Woche 52 in Interimanalyse), klassifiziert nach Behandlung und antidiabetischer Vorbehandlung mit Baseline-HbA1c als lineare Kovariate. Am FAS-Kollektiv durchgeführt mit LOCF. Baseline-HbA1c-Werte wurden nur fortgeschrieben bei Patienten, die vor der ersten Bestimmung nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation Rescue-Medikation eingenommen hatten. Fehlende Werte bei Verläufen wurden interpoliert auf der Basis des letzten vor und des ersten nach dem fehlenden Wert gemessenen Wertes. Werte nach Einnahme von Rescue-Medikation während der Doppelblindphase der Studie wurden als fehlend gewertet und durch die LOCF-Methode ersetzt. Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit: Zweiseitiges 97,5 % KI für den Behandlungseffekt (Veränderung HbA1c gegenüber Baseline) von Linagliptin minus Effekt von Glimepirid. Die Nullhypothese war zu verwerfen, wenn das KI unterhalb der Non-Inferioritätsgrenze von 0,35 % lag. <u>Sekundäre Analysen</u> HbA1c-Veränderung in Woche 104 <u>Sensitivitätsanalysen</u> Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von PPS, FAS-Completers und PPS-Completers (um den Einfluss von Protokollverletzungen und vorzeitigem Therapieabbruch auf den

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		primären Endpunkt zu ermitteln). Zusätzlich: MMRM anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d. h. nur Observed Cases). Das Modell beinhaltete Behandlung, Visite, Interaktion Visite/Behandlung, antidiabetische Vorbehandlung, HbA1c als lineare Covariate. ANCOVA zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt über den gesamten HbA1c-Bereich und Zahl der antidiabetischen Vormedikationen; Prüfung auf Interaktion mit diesen Covariaten. HbA1c-Änderung gegenüber Baseline mittels LOCF mit Werten nach Einnahme der Rescue-Medikation als Observed Cases (LOCF-ROC). Post hoc: Wiederholung der primären HbA1c-Analyse unter Einbeziehung eines Studienzentrums in Indien (von anderen Analysen wegen grober Protokollverstöße ausgeschlossen) als Sensitivitätsanalyse. <u>Effekte von Studienzentren und Ländern</u> FAS (LOCF)-Population mittels ANCOVA mit antidiabetischer Vorbehandlung, Land und Land/ Behandlung; HbA1c als lineare Covariate. <u>Subgruppenanalysen</u> ANCOVA. Veränderung des HbA1c gegenüber für die Subgruppen Alter, Geschlecht/Gewicht, Rasse, Hispanics/non-Hispanics, geografische Region, BMI, Baseline-HbA1c, Zahl antidiabetischer Medikamente in der Vorbehandlung, Metformindosis (<1.500 mg vs. ≥1.500 mg/Tag), Zeit seit Diagnose des Diabetes, metabolisches Syndrom bei Baseline, Baseline-HOMA-IR, -HOMA-%B und -Proinsulin/ Insulin Ratio. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Körpergewicht ANCOVA. Veränderung von Baseline zu Woche 104. FAS (LOCF). Sensitivitätsanalysen analog zu HbA1c. <u>Hypoglykämische Ereignisse</u> Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Einfluss der Behandlung auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse: logistisches Regressionsmodell. Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens: Kaplan-Meier estimates. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt, bei dem Ereignisse während der zwölfwöchigen Titrationsphase von Glimepirid wie auch während der ersten zwölf Wochen Behandlung mit Linagliptin nicht berücksichtigt wurden. <u>Andere Endpunkte</u> ***HbA1c-Verlauf*** ANCOVA. Am FAS-Kollektiv (LOCF) für jede Visite Plot der adjustierten (Behandlung, Baseline-HbA1c, Vorbehandlung) mittleren Veränderung gegenüber Baseline. ***Nüchternplasmaglukose*** Entsprechend Analysen für HbA1c. Für FAS (LOCF), PPS (LOCF), FAS-Completers ***Postprandiale Glukose, Zwei-Stunden-Wert*** ANCOVA-Modell mit Behandlung und Vorbehandlung, HbA1c

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		und postprandialer Glukosewert (Zwei-Stunden-Wert) bei Baseline als Covariaten. ***Responder-Analyse*** Prozentsatz der Patienten, die die definierten Responsekriterien erfüllten. Logistisches Regressionsmodell. Odds Ratio Linagliptin / Glimepirid. ***Coefficient of durability*** Berechnet als Slope of the Least-Squares Regression Line anhand aller ermittelten Werte für HbA1c ab der Visite in Woche 28. ANCOVA-Modell. FAS-Kollektiv. ***Rescue-Medikation*** Prozentsatz der Patienten, die eine Rescue-Medikation anwendeten oder die Metformindosis erhöhen mussten. Logistische Regression auf Basis FAS-Kollektiv. Kaplan-Meier Survival Probability estimates. ***Gesundheitsbezogene Endpunkte*** EQ-5D, HCRU und DTSQ: deskriptive Statistik, keine statistischen Tests durchgeführt. ***Analysen zur Sicherheit*** Deskriptiv; ursprünglich keine inferentielle Analyse geplant, jedoch später post hoc durchgeführt..
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um eine Erhöhung der α-Fehler-Wahrscheinlichkeit trotz multipler Testung der Endpunkte bei Woche 52 (Interimanalyse) und Woche 104 bei 0,05 zu vermeiden, Bonferroni-Korrektur: Verteilung des globalen α-Niveaus zu gleichen Teilen auf die Einzeltests (Woche 52 α=0,025 und Woche 104 α=0,025).
-	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	Linagliptin vs. Glimepirid: a) 777 vs. 775 b) 776 vs. 775 c) 764 vs. 755 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13a
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Die Studie wurde durchgeführt von 02/2008 bis 12/2010.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Prüfplan beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; AP: Alkalische Phosphatase ;AUC: Area under the Curve; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HCRU: Health Care Resource Utilisation; HDL: High-Density-Lipoprotein; HOMA: Homöostase-Index; IR: Insulinresistenz; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; IXRS: Interactive Voice and Web Response System; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomografie; MTT: Meal Tolerance Test; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; PPS: Per Protocol Set; qd: einmal täglich; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TIA: Transiente ischämische Attacke

Quelle: CTR 1218.20

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

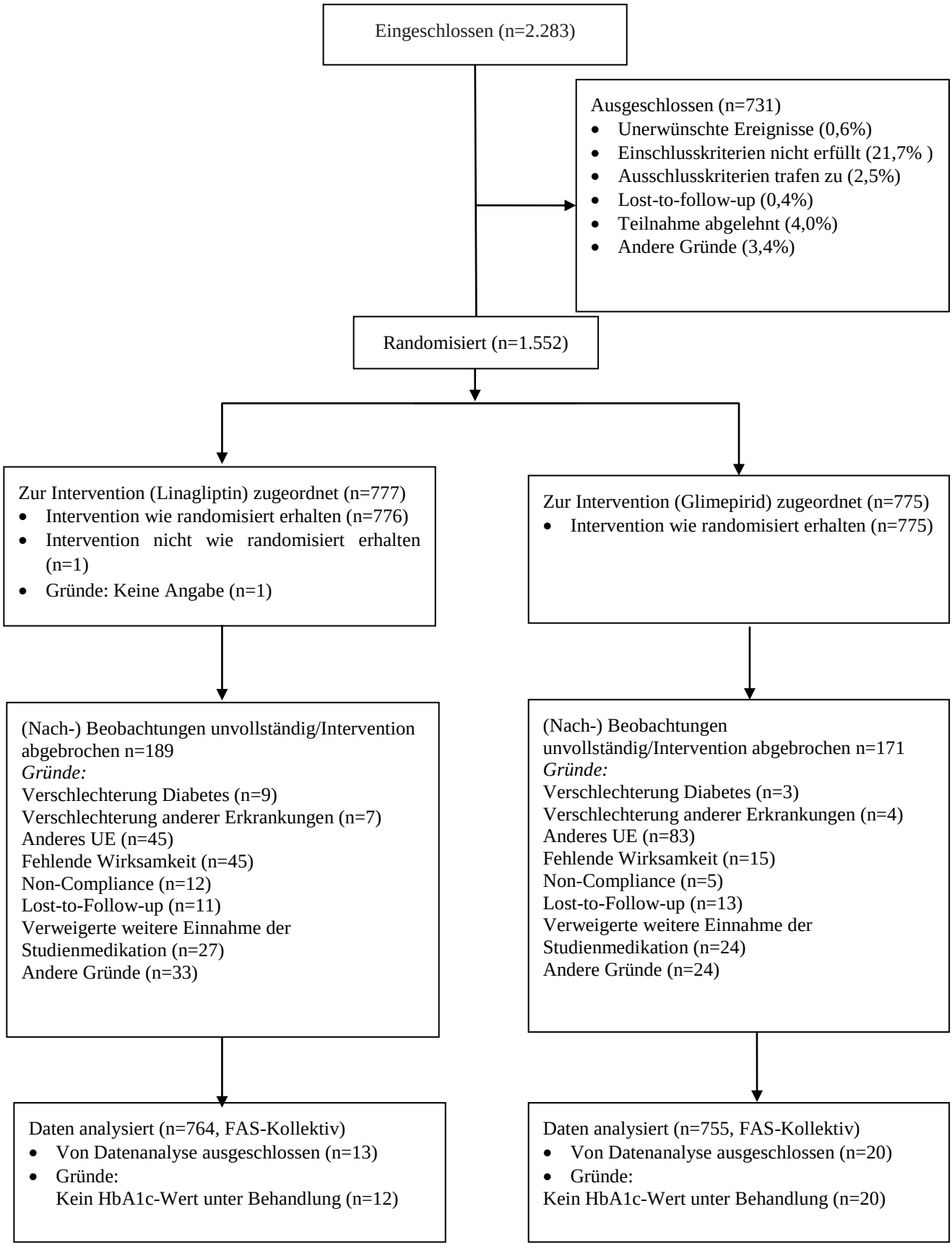


Abbildung 4-10: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1218.20

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 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23/1245.31

Studie: 1245.23/1245.31

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012c, 2014b)	1245.23/1245.31

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte in der Studie 1245.23 rein zufällig und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. Es handelte sich um eine zentrale, telefonische Randomisierung mittels Interactive Voice and Web Response System (IXRS). In Studie 1245.31 wurden die Patienten in der ursprünglich randomisierten Gruppe weiterbehandelt.

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:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

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:

In dieser Studie kann ein Patientenselektionseffekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie und deren Extensionsphase. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim Screening (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Trotz des nicht auszuschließenden Patientenselektionseffekts wird das Verzerrungspotential als insgesamt niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.28

Studie: 1245.28

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2014a, 2016d)	**1245.28**

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

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:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

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:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim Screening (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim Screening (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m², <90 ml/min/1,73 m²) und geografischer Region (Europa

inklusive Südafrika, Nordamerika, Lateinamerika, Asien). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann

mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: verminderte Nierenfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Leberschädigung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Volumenmangel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Knochenbrüche

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Maligne Tumore

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypersensitivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Venoembolische und thrombotische Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Diabetische Ketoazidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.1

Studie: 1275.1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2013d)	**1275.1**

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

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:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

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:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte separat für behandlungsnaive und mit Metformin-vorbehandelte Patienten nach HbA1c beim Screening (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim Screening (normale

Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise in Zehner-Blöcken auf die Strata randomisiert durchgeführt. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1. Eine Randomisierungsliste wurde seperat für behandlungsnaive und Metformin-vorbehandelte Patienten erstellt. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Ein Patientenselektionseffekt kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7 % (Placebo+Metformin), 79,7 % (Empagliflozin 10 mg+Metformin) bzw. 71,4 % (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Es wird erwartet, dass sich mögliche Verzerrungen eher zu Ungunsten von Empagliflozin auswirken.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patientzugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20

Studie: 1218.20

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012a)	**1218.20**

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:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

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:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, welche Behandlung verabreicht wurde.

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:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %) und der antidiabetischen Vorbehandlung (Metformin als Monotherapie, Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das den Patienten computergeneriert einer

Behandlungsgruppe zuteilte. Die Zuteilung von Medikationsnummern wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt

war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

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:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen
☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt:

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: