

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Metformin (Synjardy®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 C

*Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten
mit hohem kardiovaskulärem Risiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	51
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	63
4.3.1.3.1.1 MACE-3-Ereignisse – RCT.....	63
4.3.1.3.1.2 MACE-4-Ereignisse – RCT.....	67
4.3.1.3.1.3 Kardiovaskulärer Tod – RCT	70
4.3.1.3.1.4 Gesamtmortalität – RCT.....	73
4.3.1.3.1.5 Nicht-tödlicher Myokardinfarkt – RCT.....	76

4.3.1.3.1.6	Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris – RCT	79
4.3.1.3.1.7	Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT	82
4.3.1.3.1.8	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – RCT	85
4.3.1.3.1.9	Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt – RCT	88
4.3.1.3.1.10	Neue oder sich verschlechternde Nephropathie – RCT.....	92
4.3.1.3.1.11	Evaluation der Sicherheit – RCT	96
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	102
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für MACE-3 - RCT	104
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für MACE-4 - RCT	106
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für kardiovaskulärer Tod - RCT.....	108
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität -RCT	109
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse für nicht-tödlicher Myokardinfarkt - RCT	110
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - RCT.....	112
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalyse für nicht-tödlichen Schlaganfall - RCT.....	114
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalyse für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz - RCT	116
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalyse für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt.....	117
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalyse für neue oder sich verschlechternde Nephropathie - RCT	118
4.3.1.3.2.11	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	121
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	130
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	130
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	130
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	130
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	131
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	131
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	134
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	134
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	135
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	138
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	141
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	147
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	148
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	148
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	148
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	148
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	148
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	152
4.7	Referenzliste.....	152
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		157
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		162
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		165
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		166
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		191
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		206

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht und BMI; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geographische Region; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer; TSPopulation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c zu Baseline; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Nierenfunktion eGFR; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Insulintherapie und Baseline-Metformintherapie; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I).....	62
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II)	62
Tabelle 4-17: Operationalisierung von MACE-3-Ereignissen.....	64
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MACE-3-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-3-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-20: Operationalisierung von MACE-4-Ereignissen.....	67

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MACE-4-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-4-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod	70
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulären Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	73
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum Tod unabhängig von dessen Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-29: Operationalisierung von nicht-tödlicher Myokardinfarkt.....	76
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-tödlichen Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ...	79
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-35: Operationalisierung von nicht-tödlichem Schlaganfall	82
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-tödlichen Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	85
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	86
Tabelle 4-41: Operationalisierung des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts	88
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten Ereignis des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum Beginn einer retinalen Photokoagulation, zu einer vitrealen Hämorrhagie und oder einer Diabetes-bedingten Blindheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-45: Operationalisierung von neue oder sich verschlechternde Nephropathie.....	92
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neue oder sich verschlechternde Nephropathie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zu einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Komponenten des kombinierten Endpunkts neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	96
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-51 : Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-52: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-53: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt MACE-3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt MACE-3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt MACE-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-58: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-59: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-60: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

Tabelle 4-62: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-64: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	116
Tabelle 4-65: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-66: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.25 (Mortalität und Morbidität)	125
Tabelle 4-69: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.25 (Sicherheit).....	126
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	131
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	132
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	133
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	135
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-79: Klassifikation des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin und Beurteilung der Aussagesicherheit basierend auf der Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie 1245.25.....	144
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	147
Tabelle 4-81: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-82: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	158
Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE	159

Tabelle 4-84: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	160
Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	160
Tabelle 4-86: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov	162
Tabelle 4-87: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	163
Tabelle 4-88: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	163
Tabelle 4-89: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	163
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.25	192
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	207

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 4-B: Klassifikation des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin und Beurteilung der Aussagesicherheit basierend auf der Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie 1245.25.....	20
Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 4-D: Patientenrelevante Endpunkte.....	30
Tabelle 4-E: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin	45
Tabelle 4-F: Einfluss von Makro- und Mikroalbuminurie auf Morbidität und Mortalität von T2DM-Patienten.....	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für MACE-3-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für MACE-4-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 4-12: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.25	205

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	Albumin/Kreatinin Ratio
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
BÄK	Bundesärztekammer
BI	Boehringer Ingelheim
BMI	Body-Mass-Index
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CEC	Clinical Event Committee (Komitee für klinische Ereignisse)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTR	Clinical Trial Report
DBP	Diastolic Blood Pressure (Diastolischer Blutdruck)
DILI	Drug-induced Liver Injury (Arzneimittelinduzierte Leberschädigung)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRS	Diabetischen Retinopathie Studie
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated glomerular filtration rate (Glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union-Clinical Trial Register
FAS	Full Analysis Set
FAS-MDPP4	Full Analysis Set Metformin+DPP4-Hemmer
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Modifizierung der normalen Ernährung)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NIDDM	non-Insulin-dependent Diabetes mellitus (nicht insulinpflichtiger Diabetes)
n. k.	Nicht kalkulierbar
NNT	Number Needed to Treat
NPG	Nüchternplasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OS	On Treatment Set
PG	Plasmaglukose
PK Set	Pharmacokinetic Set
PPS	Per Protocol Set
Pt-J. / Pt-Jahre	Patienten-Jahre
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko/relative Risiken
RS	Randomised Set
RSAP	Reimbursement Statistical Analyses Plan
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SCR	Screened Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)

Abkürzung	Bedeutung
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TIA	Transiente ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TS-FU	Treated Set-Follow-Up
UACR	Verhältnis der Konzentrationen von Albumin/Kreatinin im Urin
UE	Unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
USA	United States of America
WHO	World Health Organization (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/Metformin ≥ 1.700 mg bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

In Modul 4C soll der Zusatznutzen der Fixkombination (FDC) von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg zusätzlich zu Standard of Care (SoC) bei erwachsenen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nachgewiesen werden. Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, bei denen mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Datenquellen

Bioäquivalenzstudien zeigten übereinstimmende pharmakokinetische Eigenschaften von einzeln verabreichtem Empagliflozin+Metformin und der FDC Empagliflozin/Metformin. Diese Übereinstimmung ermöglicht die Verwendung von pivotalen Zulassungsstudien mit Empagliflozin+Metformin als Einzeltabletten für die Nutzen-/Zusatznutzendarstellung der Fixkombination. Zur Darstellung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko liegt die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME[®]) vor. Diese kardiovaskuläre Outcome-Studie untersuchte Empagliflozin 10 mg+SoC und Empagliflozin 25 mg+SoC im Vergleich zu Placebo+SoC.

Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin ist der Vergleich der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen gegenüber Placebo. Die Analysen nach Empagliflozin-Einzeldosierungen (Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo) waren als Sensitivitätsanalysen präspezifiziert und haben supportiven Charakter.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Empagliflozin sind in Tabelle 4-A dargestellt.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko
E2 ^{1,2}	Intervention	Kombinationspräparat + SoC ^{1,2} Empagliflozin 5 mg /Metformin 850 mg bid, Empagliflozin 5 mg/Metformin 1.000 mg bid, Empagliflozin 12,5 mg/Metformin 850 mg bid und Empagliflozin 12,5 mg/Metformin 1.000 mg bid oder Einzeltabletten + SoC ^{1,2} Empagliflozin 10 mg+Metformin ≥ 1.700 mg und Empagliflozin 25 mg+Metformin ≥ 1.700 mg
E3	Vergleichs- intervention	Placebo + SoC ¹
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (definiert in Tabelle 4-D) 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
A2	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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus 1: SoC: definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß relevanter Leitlinien 2: Für einzuschließende Studien mussten mindestens Subgruppenanalysen für Patienten mit einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg vorliegen.		

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossievorlage 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 Endpunktübergreifenden 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 Studie 1245.25 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.

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Nutzendarstellung vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Mit der Studie 1245.25 liegt ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin (10 mg/qd oder 25 mg/qd)+SoC und der ZVT Placebo+SoC in der Therapie von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische (609 Zentren), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Dauer ereignisgesteuert war (mediane Behandlungsdauer: 2,6 Jahre). Demnach entspricht sie nach der Verfahrensordnung des G-BA dem Evidenzgrad Ib (G-BA 2014b). Das Verzerrungspotential konnte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die zur Darstellung des Zusatznutzens verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, valide und adäquat operationalisiert. Die Behandlung in der Studie orientierte sich an lokalen Leitlinien. Mehr als 40 % der Studienpatienten stammen aus Europa, mehr als 70 % sind weiß. Die Ergebnisse sind innerhalb der Studie konsistent, so dass zusammenfassend mit der Studie 1245.25 eine Studie zur Bewertung vorliegt, die sowohl eine hohe

interne wie auch externe Validität aufweist. Bei der Beurteilung der Aussagesicherheit stellt das IQWiG an die Ableitung des Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen (IQWiG 2015a). Diese Anforderungen werden durch die vorliegende Studie 1245.25 vollständig erfüllt (siehe Abschnitt 4.4.1). Somit kann sie als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin/Metformin in der Therapie des T2DM wurde bereits durch die Zulassungsbehörden bestätigt. In der folgenden Zusammenfassung der Ergebnisse wird daher explizit der medizinische Zusatznutzen bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber der ZVT Placebo+SoC betrachtet. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1245.25 lassen sich auf die Zielpopulation für Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg übertragen, da sich keine relevante Interaktion des Behandlungseffekts mit den Merkmalen Baseline-Metformintherapie (mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie) und Metformin ≥ 1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ergeben hat.

Bei Betrachtung der einzelnen Endpunkte lieferte keines der Ergebnisse einen Hinweis auf einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Empagliflozin-Einzeldosierungen (10 mg vs. 25 mg). Die weitere Diskussion zum medizinischen Zusatznutzen beschränkt sich daher auf die Ergebnisse der Primäranalyse, in der beide Einzeldosierungen zu einer Empagliflozin-Behandlungsgruppe zusammengefasst waren.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA folgende Kategorisierung verwendet (G-BA 2014b):

1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten 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.
2. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten 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.
3. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige

Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

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

Tabelle 4-B: Klassifikation des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin und Beurteilung der Aussagesicherheit basierend auf den Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie 1245.25

Endpunkt	Empagliflozin ¹ vs. Placebo		Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Placebo+SoC
	Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ³	
Mortalität			
Kardiovaskulärer Tod	0,62 [0,49; 0,77]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Gesamtmortalität	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität)			
MACE-3	0,86 [0,74; 0,99]	0,0382	Beträchtlicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MACE-4	0,89 [0,78; 1,01]	0,0795	Kein Zusatznutzen belegt.
Morbidität			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,87 [0,70; 1,09]	0,2189	Kein Zusatznutzen belegt.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1,24 [0,92; 1,67]	0,1638	Kein Zusatznutzen belegt.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	0,99 [0,74; 1,34]	0,9706	Kein Zusatznutzen belegt.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,65 [0,50; 0,85]	0,0017	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	0,62 [0,54; 0,70]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	0,61 [0,53; 0,70]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)			
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			
1: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg.			
2/3: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-eGFR und geographischer Region.			

Die Klassifikation des Zusatznutzens sowie die Beurteilung der Aussagesicherheit ist für jeden Endpunkt basierend auf den Ergebnissen der Studie 1245.25 in Tabelle 4-B zusammengefasst und wird im Folgenden diskutiert und begründet.

Mortalität – kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität

Empagliflozin reduzierte statistisch signifikant das Risiko für kardiovaskulären Tod (HR 0,62; 95 %-KI [0,49; 0,77]; NNT 45) und Gesamtmortalität (HR 0,68; 95 %-KI [0,57; 0,82]; NNT 38) gegenüber der ZVT. Das Ausmaß der Vermeidung von Todesfällen, gezeigt durch eine Risikoreduktion von 38 % bei kardiovaskulärem Tod und 32 % bei Gesamtmortalität und durch deutlich unter 1 liegende Obergrenzen der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle mit hoher Ergebnissicherheit belegt, bedeutet jeweils einen erheblichen Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT. Die Aussagesicherheit für diese Ergebnisse wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effektes.

Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität) – MACE-3 und MACE-4

Die kombinierten Endpunkte MACE-3 und MACE-4 beinhalteten gemäß den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA Zielereignisse aus den Bereichen Überleben (kardiovaskulärer Tod) und schwerwiegende Symptome (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; MACE-4 außerdem Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). In der Analyse von MACE-3 zeigte Empagliflozin eine statistisch signifikante 14-prozentige Risikoreduktion gegenüber Placebo (HR 0,86; 95 %-KI [0,74; 0,99]; NNT 63). Daraus abgeleitet ergibt sich eine moderate Verringerung von schwerwiegenden Symptomen oder Tod gemäß Verfahrensordnung des G-BA und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Hinweis eingestuft. Für MACE-4 (HR 0,89; 95 %-KI [0,78; 1,01]) ergab der Vergleich Empagliflozin vs. Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis, weshalb kein Zusatznutzen für MACE-4 abgeleitet wird.

Kardiovaskuläre Morbidität

Empagliflozin führte zu einer statistisch signifikanten 35-prozentigen Risikoreduktion für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,65; 95 %-KI [0,50; 0,85]; NNT 71). Das Ergebnis hat eine hohe Ergebnissicherheit, belegt durch die deutlich unter 1 liegende Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls, und bedeutet eine umfangreiche und patienten-relevante Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms gemäß Verfahrensordnung des G-BA unter Empagliflozin. Es wird daher ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit der Risikoreduktion bei klinisch besonders relevanten Endpunkten und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz der beobachteten Effekte.

Einen konsistenten und statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zeigte Empagliflozin beim kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (HR 0,62; 95 %-KI [0,54; 0,70]; NNT 15) und beim Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie (HR 0,61; 95 %-KI [0,53; 0,70]; NNT 16). Der beobachtete Effekt hat eine hohe Ergebnissicherheit, belegt durch deutlich unter 1 liegende Obergrenzen der 95 %-Konfidenzintervalle. Mit einer nahezu 40-

prozentigen Risikoreduktion bei beiden Endpunkten bedeutet das Ergebnis eine umfangreiche und patientenrelevante Reduktion schwerwiegender Symptome gemäß Verfahrensordnung des G-BA unter Empagliflozin. Es wird daher für beide Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin/Metformin gegenüber der ZVT abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effektes.

Bei den Endpunkten nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo. Für diese drei Endpunkte ist daher kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen (UE) in der gepoolten Empagliflozin+SoC- und der Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar. Genitalinfektionen traten unter Empagliflozin häufiger auf als unter Placebo. Sie 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, sind mit Standardtherapie behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2013a; Matthaei 2013). Die Inzidenzraten für schwerwiegende Genitalinfektionen waren sehr niedrig und unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Empagliflozin: 0,07/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,05/100 Pt-Jahre). Bei wenigen Patienten führten die Genitalinfektionen zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation (Inzidenzraten Empagliflozin: 0,27/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,03/100 Pt-Jahre).

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE war unter Empagliflozin signifikant geringer als unter Placebo.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte ähnliche Inzidenzraten in der Empagliflozin-Gruppe und in der Placebo-Gruppe für Harnwegsinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse und diabetische Ketoazidose. Der Anteil an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien war ebenfalls in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die 95 %-Konfidenzintervalle der jeweiligen Odds Ratios und relativen Risiken überdeckten ein Odds Ratio bzw. relatives Risiko von 1.

Der Anteil der Patienten mit UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Die Darstellung nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abgeleitet von den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 ergibt sich für das Patientenkollektiv der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein erheblicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg+SoC gegenüber der ZVT Placebo+SoC. Die Aussagesicherheit wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die Konsistenz der Effekte über Subgruppenmerkmale hinweg.

Der erhebliche Zusatznutzen von Empagliflozin wird insbesondere begründet durch den statistisch signifikanten, patientenrelevanten und über Subgruppenmerkmale hinweg konsistenten Mortalitätsbenefit gegenüber der ZVT. Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der ZVT Placebo+SoC gezeigt hat. Die unmittelbare klinische Relevanz für den deutschen Versorgungsalltag ergibt sich aus dem Studienprotokoll, das eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie (SoC) des T2DM und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen für alle Patienten vorschrieb, so dass die positiven Effekte von Empagliflozin vor dem Hintergrund einer optimierten Behandlung erzielt wurden. Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen unter Empagliflozin vergleichbar mit Placebo. Der Anteil der Patienten mit SUE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung waren unter Empagliflozin sogar signifikant geringer als unter Placebo.

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 Dokuments zur frühen Nutzenbewertung ist die Analyse des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg zusätzlich zu Standard of Care (SoC) bei erwachsenen Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Risikofaktoren gegenüber der ZVT Placebo+SoC (operationalisiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß relevanter Leitlinien) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Verbesserung des Gesundheitszustands/Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen 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 Dossievorlage 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).

Für die Darstellung des Zusatznutzens steht die kardiovaskuläre Outcome-Studie 1245.25 zur Verfügung. Die zugrunde liegenden statistischen Analysen wurden in einem eigenständigen statistischen Analysenplan (reimbursement statistical analysis plan), welcher vor Entblindung der Studie finalisiert und unterschrieben wurde, präspezifiziert. Eine Meta-Analyse ist aufgrund des Vorliegens von einer Studie nicht notwendig.

Für die Subgruppen kategorisiert nach Geschlecht, Altersgruppen, Diabetesdauer, Baseline-HbA1c, geographische Region, ethnische Herkunft, Baseline-BMI, Nierenfunktion (eGFR) und antidiabetische Hintergrundtherapie (Baseline-Metformin, Baseline-Insulin, Baseline-Therapie [Baseline-Therapie mit Insulin, Baseline-Monotherapie ohne Insulin und Baseline-Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin]) wurden Subgruppenanalysen für die Studie 1245.25 durchgeführt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen

wurden mittels Interaktionstests identifiziert. Diese wurden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen von Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wurde der p-Wert herangezogen. Aufgrund der fallzahlbedingt hohen Irrtumswahrscheinlichkeit für falsch positive Interaktionstests wird für die Behandlungs-Subgruppenmerkmal-Interaktion eine Grenze von $p < 0,05$ angenommen, bei deren Unterschreiten die Endpunktergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal dargestellt sind. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen 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/Metformin ist in Deutschland seit 27.05.2015 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit T2DM sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen (EMA 2015).

In Modul 4C soll der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg zusätzlich zu SoC bei erwachsenen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber der ZVT Placebo+SoC nachgewiesen werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 und erfolgt für das Patientenkollektiv, das den Einschlusskriterien der Studie entspricht. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1245.25 werden auf die Zielpopulation für Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg übertragen, wenn sich in den Subgruppenanalysen für die Merkmale Baseline-Metformintherapie (mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie) und Metformin ≥ 1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie keine relevante Interaktion ergibt.

Die zugrunde liegenden statistischen Analysen wurden in einem eigenständigen statistischen Analyseplan (Reimbursement Statistical Analysis Plan) (Boehringer Ingelheim 2015c), welcher vor Entblindung der Studie finalisiert und unterschrieben wurde, präspezifiziert. Post-hoc wurden die geplanten Subgruppenanalysen um das Merkmal Baseline-Therapie ergänzt sowie Effektmaße (Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz) für die präsentierten Sicherheitsparameter berechnet. Ansonsten entsprechen alle hier dargestellten Analysen dem Analysenplan.

Patientenpopulation

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg werden Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskuläres Risiko betrachtet (definiert durch Vorliegen von mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für den Nachweis des Zusatznutzens ist die Therapie mit Empagliflozin in den zugelassenen Dosierungen von 10 mg und 25 mg pro Tag +Metformin zusätzlich zu SoC (d.h. in der Mono-, Zweifach- oder Mehrfachtherapie).

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin wird Placebo+SoC (definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß relevanter Leitlinien) herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin wird anhand der Ergebnisse von Endpunkten aus RCT nachgewiesen. 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 2015a).

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 Patienten mit manifestem T2DM berücksichtigt (EMA 2015), bei denen mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Intervention

Empagliflozin/Metformin ist die zu prüfende Intervention. „Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte.“ (EMA 2015). Im Folgenden werden deswegen Studien eingeschlossen, die Empagliflozin in der Dosierung 10 mg und/oder 25 mg untersuchten.

Vergleichstherapie

Als ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin/Metformin für die Therapie von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wird Placebo+SoC (definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß relevanter Leitlinien) herangezogen (siehe Modul 3D, Abschnitt 3.1.2).

Endpunkte

In den Studien müssen gemäß §35a des Sozialgesetzbuchs (SGB) V patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (G-BA 2014b). 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

- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verlängerung des Überlebens
- Verbesserung der Lebensqualität

Studientyp

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

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer 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 2013).

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.

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-C dargestellt.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko
E2 ^{1,2}	Intervention	Kombinationspräparat + SoC ^{1,2} Empagliflozin 5 mg /Metformin 850 mg bid, Empagliflozin 5 mg/Metformin 1.000 mg bid, Empagliflozin 12,5 mg/Metformin 850 mg bid und Empagliflozin 12,5 mg/Metformin 1.000 mg bid oder Einzeltabletten + SoC ^{1,2} Empagliflozin 10 mg+Metformin ≥ 1.700 mg und Empagliflozin 25 mg+Metformin ≥ 1.700 mg
E3	Vergleichs-intervention	Placebo + SoC ¹
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt – wie in Tabelle 4-D 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
A2	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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus 1: SoC: definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, gemäß relevanter Leitlinien 2: Für einzuschließende Studien mussten mindestens Subgruppenanalysen für Patienten mit einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg vorliegen.		

Tabelle 4-D: Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevanter therapeutischer Effekt	Endpunkte
Verlängerung des Überlebens und oder Verbesserung des Gesundheitszustandes	Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall) Gesamtmortalität Kardiovaskuläre Ereignisse • MACE-3 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) • MACE-4 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz Mikrovaskuläre Ereignisse • Kombiniertes mikrovaskuläres Ereignis definiert als: ➤ Beginn einer retinalen Photokoagulation oder ➤ Vitreale Hämorrhagie oder ➤ Diabetes bedingte Blindheit oder ➤ Neue oder sich verschlechternde Nephropathie • Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
Verringerung von Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE* Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bestätigte hypoglykämische unerwünschte Ereignisse, verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse, diabetische Ketoazidose)
eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; UE: Unerwünschte Ereignisse * Darin enthalten sind Patienten, die ihre Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses temporär abgesetzt und im weiteren Studienverlauf wieder fortgesetzt haben.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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 MEDLINE, 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 RCT 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.

Die Suchstrategie setzt 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. Die Ergebnisse zu den Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2.

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 4.3.2.1), 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](http://www.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.

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin am 16.12.2015 und 18.12.2015 wurden Schlagwörter zu dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin und der Indikation Diabetes verwendet. Die Suchstrategien wurden an die Eingabemöglichkeiten des jeweils durchsuchten Studienregisters angepasst. Die Suche 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)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche am 16.12.2015)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
(letzte Suche am 18.12.2015)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 16.12.2015)

Soweit die durchsuchten Plattformen es erlaubten, wurde die Suche auf Studien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3.

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 Rechenschritte. 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-C). 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
- Ergebnissteste
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnissteste 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 Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die anderen unter A aufgeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet worden sein. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokumentes 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“ ergaben, 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 dem selektierten RCT 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.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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 Studie 1245.25 zum Nachweis des Zusatznutzens wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten verwendet. Zu Baseline erfasste und in diesem Modul dargestellte Patientencharakteristika sind:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geographische Region
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in %
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m²
- Nierenfunktion (eGFR)
- Antidiabetische Therapie

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.

Patientenrelevante Endpunkte

Der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte bezüglich des Auftretens makro-vaskulärer, mikrovaskulärer und unerwünschter Ereignisse. Die Operationalisierung erfolgt anhand der im Folgenden aufgeführten Endpunkte, die vor Datenentblindung in einem spezifisch für die Frühe Nutzenbewertung erstellten und auf dem Studien-Analyseplan aufbauenden Analyseplan (Reimbursement Statistical Analysis Plan, RSAP) festgelegt wurden (siehe auch Tabelle 4-D). Diese Endpunkte beziehen sich auf die Verlängerung des Über-

lebens und/oder die Verbesserung des Gesundheitszustands sowie die Verringerung von Nebenwirkungen.

Verlängerung des Überlebens und/oder Verbesserung des Gesundheitszustands

- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall)
- Gesamtmortalität

Kardiovaskuläre Ereignisse

- Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-3 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall)
- MACE-4 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall], nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris)
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
- Nicht-tödlicher Schlaganfall
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Mikrovaskuläre Ereignisse

- Kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt definiert als:
 - Beginn einer retinalen Photokoagulation oder
 - Vitreale Hämorrhagie oder
 - Diabetesbedingte Blindheit oder
 - Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
- Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
 - Neues Auftreten einer Makroalbuminurie oder
 - Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder
 - Beginn einer durchgehenden renalen Ersatztherapie oder
 - Tod aufgrund einer renalen Erkrankung

Unerwünschte Ereignisse

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE
- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (bestätigte Hypoglykämien, verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore,

Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse, diabetische Ketoazidose)

Die Analysen der makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignisse (time-to-event Analysen) erfolgte mit Cox-Regressionsmodellen und der Gruppenunterschied wird durch die dazugehörigen Hazard Ratios (HR) beschrieben.

Nachfolgend wird die Patientenrelevanz der Endpunkte begründet. Im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den G-BA wurden folgende Endpunkte als patientenrelevant für die Indikation T2DM eingestuft (G-BA 2010, 2014a; IQWiG 2008, 2009b, 2012, 2014):

- MACE-3
- Myokardinfarkt (nicht-tödlich, tödlich)
- Schlaganfälle (nicht-tödlich, tödlich)
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Gesamtmortalität
- Weitere Endpunkte zur kardialen Morbidität und Mortalität
- Mikrovaskuläre Endpunkte wie
 - Erblindung
 - Visusverschlechterung
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit.

Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte

Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie ist es Ziel der Therapie des T2DM, das Risiko für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen zu reduzieren und mikrovaskuläre Folgekomplikationen (Erblindung, Nephropathie, Neuropathie) zu vermeiden und zu behandeln (BÄK et al. 2013b).

Die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskulärer Tod“ sind der Kategorie „Mortalität“ zuzuordnen und sind daher gemäß AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens führt.

Die Endpunkte „MACE-3“ und „MACE-4“ sind den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen und sind daher gemäß AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt. Der G-BA selbst hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Forderung

ergänzender versorgungsrelevanter Studien für die Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden MACE-3 als primären Endpunkt gefordert (G-BA 2014a).

Die Vermeidung von nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen ist direkt patientenrelevant als Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß AM-NutzenV.

Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant als Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß AM-NutzenV. Entsprechend den Empfehlungen im Abschlussbericht zu den Gliniden (IQWiG 2009b) werden im vorliegenden Dossier Hospitalisierungen ursachenbezogen erfasst für:

- Herzinsuffizienz
- instabile Angina pectoris

Im kombinierten mikrovaskulären Endpunkt werden Aspekte untersucht, die entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie ein Therapieziel der Behandlung des T2DM darstellen (BÄK et al. 2013b). Vitreale Hämorrhagie sowie der Beginn einer retinalen Photokoagulation hängen mit der diabetischen Retinopathie zusammen, die über eine Visusverschlechterung zur Erblindung führen kann. Eine Vermeidung einer Einschränkung oder eines vollständigen Verlusts der Sehfähigkeit ist unmittelbar patientenrelevant als Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß AM-NutzenV.

Die Vermeidung eines neuen Auftretens oder der Verschlechterung einer existierenden Nephropathie stellt ebenfalls eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands dar. Folge einer Nephropathie können eine terminale Niereninsuffizienz (mit der Notwendigkeit einer Dialyse) oder Tod aufgrund Nierenversagens sein. Nephropathie, Albuminurie und eGFR sind zudem unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Rüster und Wolf 2015).

Die Sicherheitsparameter unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben Aufschluss über die Nebenwirkungen, die durch die Behandlung mit einem Arzneimittel entstehen. Substanzspezifische Sicherheitsaspekte sind durch die Darstellung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse adressiert.

Validität der Endpunkte

Die hohe Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte beruht auf mehreren Aspekten. Zum einen weisen die Endpunkte wie beschrieben eine direkte Patientenrelevanz auf. Zum anderen wurden sie mit objektiven Methoden diagnostiziert: Die Ereignisse des primären und zentralen sekundären Endpunkts (MACE-3 und MACE-4) sowie der Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurden von einem unabhängigen zentralen Adjudizierungs-Komitee (Clinical Event Committee) auf der Basis von verblindeten klini-

schen Daten abschließend beurteilt (Boehringer Ingelheim 2013b). Insbesondere beurteilte das Clinical Event Committee Verdachtsfälle für Schlaganfall, Myokardischämie (einschließlich Myokardinfarkt), kardiovaskulären Tod und weitere relevante Ereignisse entsprechend der FDA-Empfehlung (Boehringer Ingelheim 2013b). Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte findet sich im jeweiligen Unterabschnitt von Abschnitt 4.3.1.3.1. Des Weiteren spricht das durchweg niedrige Verzerrungspotenzial (siehe Anhang 4-F) ebenfalls für eine hohe Validität der patientenrelevanten Endpunkte.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Da in Modul 4C eine Studie zum Nachweis des Zusatznutzens vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Die Analysen der Endpunkte nach Empagliflozin-Einzeldosierungen (Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo) waren als Sensitivitätsanalysen präspezifiziert und haben supportiven Charakter. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieses Dossiers keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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, die Konsistenz des Gesamtergebnisses über verschiedene, möglichst präspezifizierte Subgruppen hinweg zu überprüfen. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. Patientencharakteristika oder klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen könnten, untersucht.

Zu Studie 1245.25 werden für dieses Dossier die in Tabelle 4-E dargestellten Subgruppenanalysen durchgeführt. Bis auf das Merkmal Baseline-Therapie waren die Subgruppenanalysen für die betrachteten Endpunkt im RSAP präspezifiziert. Eine Gegenüberstellung der für den Studienbericht und für dieses Modul geplanten Subgruppenanalysen findet sich im beiliegenden RSAP (Boehringer Ingelheim 2015c).

Analysen über ein breites Spektrum an Subgruppen hinweg waren für die Darstellung im Studienbericht nur für den primären und zentralen sekundären Endpunkt (MACE-3 und MACE-4) geplant. Für die in Kapitel 4.3.1.3.1 dieses Moduls dargestellten Endpunkte (ausgenommen unerwünschte Ereignisse) waren Subgruppenanalysen a priori nach folgenden Merkmalen geplant: Alter, HbA1c, BMI, geographische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Metformintherapie, Metformin ≥ 1.700 mg bei Patienten mit Metformintherapie und Insulintherapie. Diese Auswahl wurde post-hoc ergänzt um die Analyse nach Baseline-Therapie (Monotherapie ohne Insulin, Zwei-/Mehrfachtherapie ohne Insulin oder Therapie mit Insulin). Alle Subgruppen wurden nach Patientencharakteristika zu Baseline analysiert.

Tabelle 4-E: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen
Altersgruppen	Kategorial (%)	<65; ≥65 Jahre
Baseline-HbA1c	Dichotom (%)	<8,5 %; ≥8,5 %
Geographische Region	Kategorial (%)	Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Afrika, Asien
Ethnische Herkunft	Kategorial (%)	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich, weiblich
Diabetesdauer ¹	Kategorial (%)	≤5; >5 – 10; >10 Jahre
Nierenfunktion eGFR	Kategorial (%)	≥90; 60 <90; ≥90 – <60, <45 ml/min/1,73 m ²
Baseline-BMI	Kategorial (%)	<30; ≥30 kg/m ²
Baseline-Metformintherapie ²	Dichotom (%)	Ja/Nein
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ²	Dichotom (%)	Ja/Nein
Baseline-Insulintherapie ²	Dichotom (%)	Ja/Nein
Baseline-Therapie ³	Kategorial (%)	Baseline-Monotherapie ohne Insulin, Baseline-Zwei-/Mehrfachtherapie ohne Insulin, Baseline-Therapie mit Insulin
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins 1: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung. 2: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral) 3: Post-hoc Analyse		

Möglicherweise variierende Effekte zwischen Subgruppen werden mittels Interaktionstests analysiert. Diese wurden aus vorliegenden Ergebnissen von Cox-Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Aufgrund der fallzahlbedingt hohen Irrtumswahrscheinlichkeit für falsch positive Interaktionstests wird für die Behandlungs-Subgruppenmerkmal-Interaktion aus der Cox-Regressionsanalyse eine Grenze von $p < 0,05$ angenommen, bei deren Unterschreiten die Endpunktergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal dargestellt und im Hinblick auf potenzielle Effektmodifikation diskutiert werden. Die vollständigen Analysen finden sich in Modul 5.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Sämtliche Subgruppenanalysen der Studie 1245.25 haben

rein explorativen Charakter. Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu bedenken, dass bei insgesamt 120 (12 Subgruppenmerkmale für 10 Endpunkte) zufällig signifikante Interaktionstests zu erwarten sind, auch wenn in Wahrheit kein unterschiedlicher Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen vorliegt. Rein zufallsbedingt sind bei 120 Subgruppenanalysen sechs Analysen mit einem p-Wert $<0,05$ zu erwarten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen mit Bedacht und nicht in konfirmatorischem Sinne zu interpretieren. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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 untersuchen¹².

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.*
- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹² 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ¹	Therapiearme
1245.25	ja	ja	abgeschlossen	Erforderliche Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen war nach einer medianen Behandlungsdauer von 2,6 Jahren erreicht	Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo; Als Zusatztherapie zu SoC in allen Behandlungsgruppen
1: Die Studiendauer war ereignisgesteuert mittels einer Mindestanzahl von 691 Patienten mit einem Zielereignis für den primären Endpunkt MACE-3.					

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
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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.

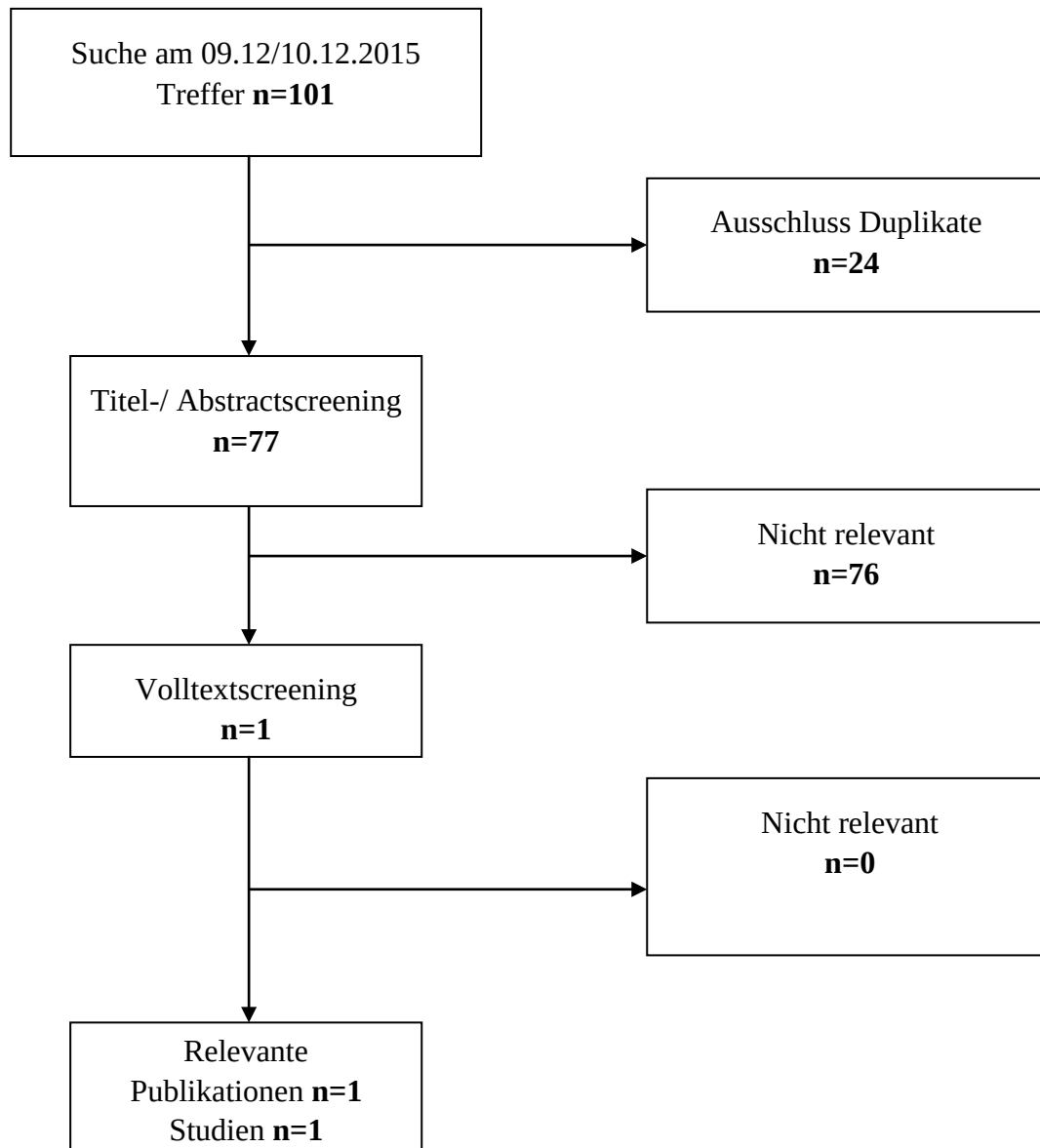


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin im Zusammenhang mit kardiovaskulären Outcomes ergab 101 Treffer, von denen 24 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 77 Treffer wurden alle bis auf einen im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die Literaturrecherche nach Studien zu Empagliflozin im Zusammenhang mit kardiovaskulären Outcomes ergab damit einen relevanten Treffer (Zinman et al. 2015).

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
1245.25	Clinialtrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015) EU-CTR (EU-CTR 2010) WHO (WHO ICTRP 2012, 2015)	ja	ja (Zinman et al. 2015)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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 Informationen der Tabelle 4-3 entsprechen dem Stand vom 16.12.2015 und 18.12.2015.

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: 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])
placebokontrolliert						
1245.25	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2015b)	ja (Clinicaltrials.gov 2015; EU-CTR 2010; WHO ICTRP 2012, 2015)	ja (Zinman et al. 2015)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.						

4.3.1.2 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	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
1245.25	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Empagliflozin 10 mg: n=2.347 Empagliflozin 25 mg: n=2.344 Placebo: n=2.337 (jeweils zusätzlich zu SoC)	Placebo-run-in: 2 Wochen; Erforderliche Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen war nach einer medianen Behandlungsdauer von 2,6 Jahren erreicht	Europa (Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Italien, Kroatien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika), Mittel- und Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko, Peru), Ozeanien (Australien, Neuseeland), Asien (Indien, Indonesien, Hongkong, Japan, Korea, Malaysia, Philippinen, Singapur, Sri Lanka, Taiwan, Thailand), Afrika (Israel, Südafrika) 8/2010 – 4/2015	Primärer Endpunkt: • MACE-3 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • MACE-4 • Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall) • Gesamtmortalität • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt • Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events						

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

Studie	Empagliflozin	Placebo	Vorbehandlung
1245.25	Empagliflozin 10 mg qd oder Empagliflozin 25 mg qd jeweils als Zusatz- therapie zu SoC	Placebo qd als Zusatztherapie zu SoC	Zwei Wochen Placebo-run-in- Phase (+ SoC) für alle Patienten
qd: einmal täglich; SoC: Standard of Care			

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

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht n (%)	BMI (kg/m ²) MW (SD)
1245.25				
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	63,1 (8,6)	w: 1.351 (28,8) m: 3.336 (71,2)	30,60 (5,27)
Empagliflozin 10 mg	2.345	63,0 (8,6)	w: 692 (29,5) m: 1.653 (70,5)	30,58 (5,24)
Empagliflozin 25 mg	2.342	63,2 (8,6)	w: 659 (28,1) m: 1.683 (71,9)	30,62 (5,30)
Placebo	2.333	63,2 (8,8)	w: 653 (28,0) m: 1.680 (72,0)	30,66 (5,24)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TS: Treated Set; w: weiblich TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

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

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	N	weiß	schwarz/afro-amerikanisch	asiatisch	andere
1245.25					
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	3.403 (72,6)	237 (5,1)	1.006 (21,5)	41 (0,9)
Empagliflozin 10 mg	2.345	1.707 (72,8)	119 (5,1)	505 (21,5)	14 (0,6)
Empagliflozin 25 mg	2.342	1.696 (72,4)	118 (5,0)	501 (21,4)	27 (1,2)
Placebo	2.333	1.678 (71,9)	120 (5,1)	511 (21,9)	24 (1,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)					
TS: Treated Set					
TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geographische Region; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten aus geographischer Region n (%)				
		Europa	Nord-amerika	Latein-amerika	Afrika	Asien
1245.25						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	1.926 (41,1)	932 (19,9)	721 (15,4)	211 (4,5)	897 (19,1)
Empagliflozin 10 mg	2.345	966 (41,2)	466 (19,9)	359 (15,3)	107 (4,6)	447 (19,1)
Empagliflozin 25 mg	2.342	960 (41,0)	466 (19,9)	362 (15,5)	104 (4,4)	450 (19,2)
Placebo	2.333	959 (41,1)	462 (19,8)	360 (15,4)	102 (4,4)	450 (19,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)						
TS: Treated Set						
TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						

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

		Patienten mit Diabetesdauer ¹ n (%)			
Behandlungsgruppe	N	≤1 Jahr	>1 - 5 Jahre	>5 - 10 Jahre	>10 Jahre
1245.25					
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	128 (2,7)	712 (15,2)	1.175 (25,1)	2.672 (57,0)
Empagliflozin 10 mg	2.345	68 (2,9)	338 (14,4)	585 (24,9)	1.354 (57,7)
Empagliflozin 25 mg	2.342	60 (2,6)	374 (16,0)	590 (25,2)	1.318 (56,3)
Placebo	2.333	52 (2,2)	371 (15,9)	571 (24,5)	1.339 (57,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)					
TS: Treated Set					
TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					
1: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diagnosestellung des Diabetes.					

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

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten in HbA1c n (%)	
			<8,5 %	≥8,5 %
1245.25				
Empagliflozin (beide Dosierungen) ¹	4.687	8,07 (0,85)	3.212 (68,5)	1.475 (31,5)
Empagliflozin 10 mg ¹	2.345	8,07 (0,86)	1.599 (68,2)	746 (31,8)
Empagliflozin 25 mg ¹	2.342	8,06 (0,84)	1.613 (68,9)	729 (31,1)
Placebo	2.333	8,08 (0,84)	1.607 (68,9)	726 (31,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TS: Treated Set				
TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
1: Zwei Patienten (je einer Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg) mit fehlenden Baseline-HbA1c-Werten sind in der Kategorie <8,5 % enthalten.				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Nierenfunktion eGFR; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)					
Behandlungsgruppe	N	≥90 n (%)	60 - <90 n (%)	45 - <60 n (%)	<45 n (%)
1245.25					
Empagliflozin (beide Dosierungen) ¹	4.687	1.050 (22,4)	2.423 (51,7)	831 (17,7)	381 (8,1)
Empagliflozin 10 mg	2.345	519 (22,1)	1.221 (52,1)	420 (17,9)	185 (7,9)
Empagliflozin 25 mg ¹	2.342	531 (22,7)	1.202 (51,3)	411 (17,5)	196 (8,4)
Placebo	2.333	488 (20,9)	1.238 (53,1)	418 (17,9)	189 (8,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)					
eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TS: Treated Set TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 1: Zwei Patienten in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe sind wegen fehlender Baseline-Werte nicht kategorisiert.					

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Insulintherapie und Baseline-Metformintherapie; TS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Baseline-Therapie		
		Insulin n (%)	Metformin n (%)	Metformin ≥1.700 mg n (% von n [Metformin])
1245.25				
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	2.252 (48,0)	3.459 (73,8)	2.259 (65,3)
Empagliflozin 10 mg	2.345	1.132 (48,3)	1.729 (73,7)	1.130 (65,4)
Empagliflozin 25 mg	2.342	1.120 (47,8)	1.730 (73,9)	1.129 (65,3)
Placebo	2.333	1.135 (48,6)	1.734 (74,3)	1.144 (66,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
TS: Treated Set				
TS-Population: Alle 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.

Studiendesign

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME[®]) umfasste drei Behandlungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) und wurde in multinationaler Ausrichtung in 609 Zentren durchgeführt. Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit von Empagliflozin in T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren HbA1c ($<8,5$ oder $\geq 8,5$ %, screening-Werte), BMI (<30 oder ≥ 30 kg/m², Werte bei Randomisierung), geographischer Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Afrika, Asien) und Nierenfunktion (eGFR: ≥ 90 ml/min, 60 ml/min – ≤ 89 ml/min, 30 ml/min – ≤ 59 ml/min; screening-Werte). Die Behandlung erfolgte in allen Behandlungsgruppen zusätzlich zu SoC, d.h. zusätzlich zu medizinisch indizierter, leitliniengerechter und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmter Hintergrundtherapie des T2DM und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-run-in-Phase. Danach wurden die Patienten zu den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo randomisiert. Die Behandlung erfolgte einmal täglich und zusätzlich zu SoC. Nach Randomisierung sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie nach Möglichkeit für 12 Wochen unverändert bleiben, für schwere glykämische Entgleisungen in dieser Phase war der Einsatz entsprechender Rescue Medication im Studienprotokoll definiert. Nach Beendigung der Studienmedikationseinnahme folgte eine 30-tägige follow-up-Phase. Da die Studie ereignisgesteuert war, gab es keine festgeschriebene Studiendauer, der geplante Beobachtungszeitraum belief sich auf 2 bis 5 Jahre. Jeder Patient konnte bis zum Ende der Studie behandelt werden. Es war geplant, die Studie bis zum Auflaufen von mindestens 691 Patienten mit einem durch das Clinical Event Committee adjudizierten Zielereignis für den primären Endpunkt MACE-3 durchzuführen.

Das Design der Studie war im Einklang mit den Empfehlungen der FDA zur Untersuchung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils neuer Antidiabetika (FDA 2008) sowie der EMA-Leitlinie zur klinischen Untersuchung neuer Antidiabetika (EMA 2012) und wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Die Durchführung der Studie wurde von einem durch teilnehmende Prüfarzte geleiteten Lenkungsausschuss (Steering Committee) beaufsichtigt. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee, bestehend aus sechs Kardiologen und fünf Neurologen) bewertete alle mutmaßlichen kardiovaskulären Ereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären und zentralen sekundären Endpunkt (MACE-3 und MACE-4) sowie für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Ähnliche zentrale Komitees existierten zur Bewertung von mutmaßlichen soliden Tumoren und zur Bewertung bestimmter hepatischer Ereignisse (mutmaßliche DILI [drug-induced liver injury]-Fälle).

Die Primäranalyse verglich beide Empagliflozin-Dosierungen gepoolt gegenüber Placebo. Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren sowie nach Alter und Geschlecht, durchgeführt. Grundlage der Primäranalyse war die Population aller Patienten, die mindestens einmal mit Studienmedikation behandelt wurden (Treated Set). Der

primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses des kombinierten Endpunkts MACE-3. Die Auswertung dieses sowie aller weiteren Time-to-Event-Endpunkte erfolgte mittels der gleichen Cox-Regressionsanalyse.

Eine präspezifizierte hierarchische Analysenstrategie sah ein konfirmatorisches Testen in vier Stufen vor. Der Test der jeweils nächsten Stufe durfte nur bei positivem Ausgang des Tests der vorangegangenen Stufe ausgeführt werden. Die ersten beiden Schritte waren das Testen auf Nichtunterlegenheit (Nichtunterlegenheitsgrenze HR: 1,3) von Empagliflozin gegenüber Placebo für den primären Endpunkt MACE-3 und den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4. Darauf folgten Tests auf Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo, zuerst für MACE-3 und danach für MACE-4.

Studienpopulation

In die Studie 1245.25 wurden erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen. Bei diesen Patienten lag mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vor:

- o Bestätigter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- o Nachweis einer koronaren Mehrgefäßerkrankung in mindestens zwei großen Koronararterien
- o Nachweis der Erkrankung eines Gefäßes der Koronararterien
- o Letzte Episode einer instabilen Angina pectoris mit Nachweis einer Mehrgefäß- oder Einzelgefäß-Erkrankung >2 Monate vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligung
- o Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte
- o Bestehen einer peripheren Gefäßerkrankung (symptomatisch oder asymptomatisch).

Insgesamt wurden 7028 Patienten randomisiert, von denen 7020 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden (treated set). Das treated set liegt allen in diesem Modul präsentierten Analysen zugrunde.

Die Behandlungsgruppen waren bezüglich aller Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten war männlich (71,5 %) und weißer ethnischer Herkunft (72,4 %). Im Mittel waren die Patienten 63,1 Jahre alt. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen bestanden bei 75,6 % der Patienten in einer koronaren Herzkrankheit (darin enthalten Myokardinfarkthistorie, 46,6 % aller Patienten), bei 23,3 % in einer Schlaganfallhistorie und bei 20,8 % in einer peripheren Arterienkrankheit (Mehrfachnennungen möglich). Bei mehr als der Hälfte der Patienten (57,1 %) lag die Diabetesdiagnose mehr als 10 Jahre zurück, lediglich 1,8 % waren nicht antidiabetisch vorbehandelt.

Im Mittel lag der HbA1c zu Baseline bei 8,07 %. Der mittlere BMI betrug 30,62 kg/m². Etwa ein Drittel der Patienten (31,3 %) hatten eine diabetische Neuropathie, 22,0 % eine diabetische Retinopathie und 19,5 % eine diabetische Nephropathie. Der Blutdruck war bei 61,3 % der Patienten kontrolliert (d.h. <140/90 mmHg), und die große Mehrheit der Patienten wurde zu Baseline mit Antihypertensiva (95,0 %) und Lipidsenkern (81,0 %) behandelt. Die Nierenfunktion war bei 21,9 % der Patienten normal (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²), bei 52,2 % mild eingeschränkt ($\geq$ 60 – <90 ml/min/1,73 m²) und bei 25,5 % moderat eingeschränkt (<60 ml/min/1,73 m²).

Ein geringer Anteil der Patienten begann die Studie ohne antidiabetische Hintergrundmedikation (Empagliflozin: 2,0 %, Placebo: 1,5 %). Nahezu drei Viertel der Patienten erhielten zu Behandlungsbeginn Metformin (Empagliflozin: 73,8 %, Placebo: 74,3 %), dabei erhielten etwa zwei Drittel der Patienten Metformin in einer Dosierung $\geq$ 1.700 mg pro Tag (Empagliflozin: 65,3 %, Placebo: 66,0 %). Weitere häufige antidiabetische Hintergrundtherapien waren Insulin (Empagliflozin: 48,0 %, Placebo: 48,6 %) und Sulfonylharnstoffe (Empagliflozin: 43,0 %, Placebo: 42,5 %). Der Anteil der Patienten mit einem Glitazon (Empagliflozin: 4,2 %, Placebo: 4,3 %) oder Glinide (Empagliflozin: 2,4 %, Placebo: 1,6 %) war gering (Boehringer Ingelheim 2015b).

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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1245.25	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.25 war doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice and web response system (IXRS). Patienten und Prüfarzte waren verblindet. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) bewertete alle mutmaßlichen kardiovaskulären Zielereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären und zentralen sekundären Endpunkt (MACE-3 und MACE-4) sowie den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Gemäß Studienprotokoll wurden alle Patienten bis zum Ende der Studie beobachtet, unabhängig davon, ob die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen wurde oder nicht. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. 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	MACE-3	MACE-4	Kardio-vaskulärer Tod	Gesamt-mortalität	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
1245.25	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events						

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

Studie	Nicht-tödlicher Schlaganfall	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	Evaluation der Sicherheit
1245.25	ja	ja	ja	ja	ja

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.

4.3.1.3.1.1 MACE-3-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 4-17: Operationalisierung von MACE-3-Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE-3, definiert als kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, TS: Treated Set 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MACE-3-Ereignisse 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE-3 war als primärer Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle mutmaßlichen MACE-3-Zielereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit MACE-3-Zielereignissen in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-19: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-3-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	490 (10,5)	0,86 [0,74; 0,99]	0,0382
Placebo	2.333	282 (12,1)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	243 (10,4)	0,85 [0,72; 1,01]	0,0668
Empagliflozin 25 mg	2.342	247 (10,5)	0,86 [0,73; 1,02]	0,0865
Placebo	2.333	282 (12,1)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TS: Treated Set;				
1: Zielereignis bedeutet das erste kardiovaskuläre Ereignis des kombinierten Endpunktes MACE-3.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

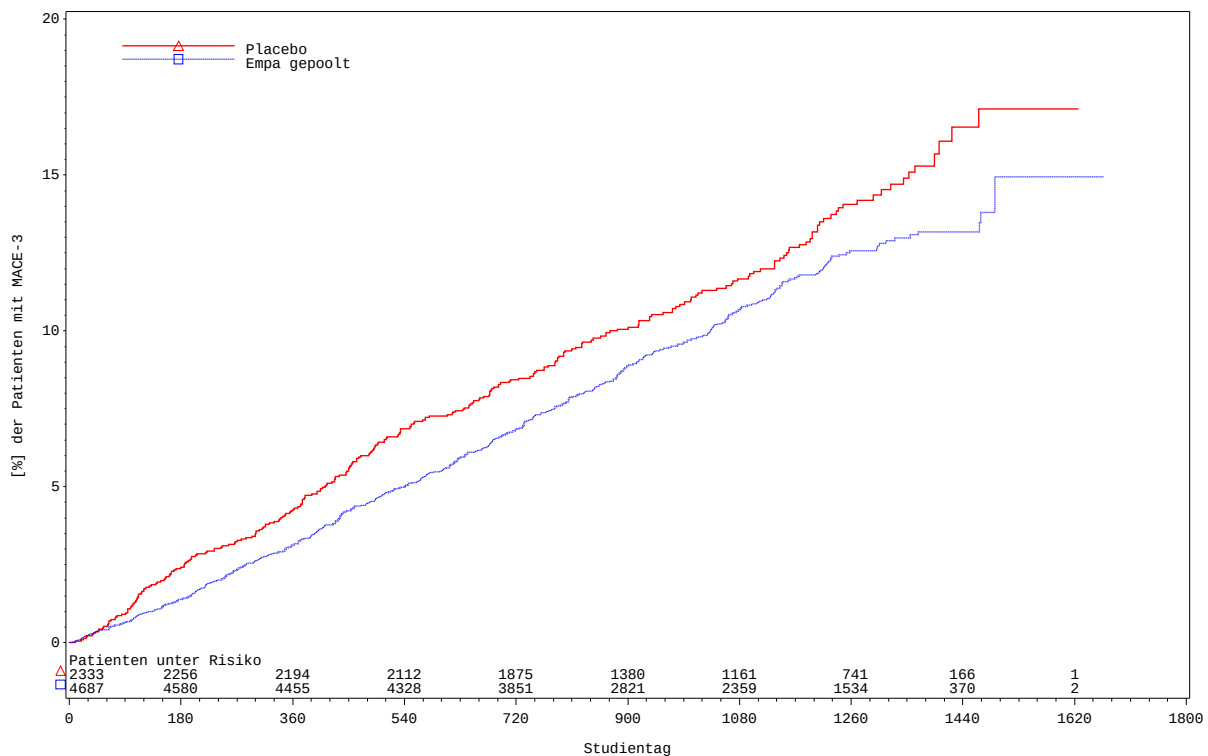


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für MACE-3-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse des primären Endpunktes MACE-3 zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Insgesamt hatten 10,5 % der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 12,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ein MACE-3-Zielereignis. Das Risiko für das Auftreten eines ersten MACE-3-Zielereignisses war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 14 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 63). Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-19).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 MACE-4-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 4-20: Operationalisierung von MACE-4-Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE-4, definiert als kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MACE-4-Ereignisse 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Zielereignisses aus dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE-4 war als zentraler sekundärer Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle mutmaßlichen MACE-4-Zielereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit MACE-4-Zielereignissen in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüffärzte 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. 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 4-22: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-4-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	599 (12,8)	0,89 [0,78; 1,01]	0,0795
Placebo	2.333	333 (14,3)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	300 (12,8)	0,89 [0,76; 1,04]	0,1451
Empagliflozin 25 mg	2.342	299 (12,8)	0,88 [0,76; 1,03]	0,1204
Placebo	2.333	333 (14,3)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet das erste kardiovaskuläre Ereignis des kombinierten Endpunktes MACE-4.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

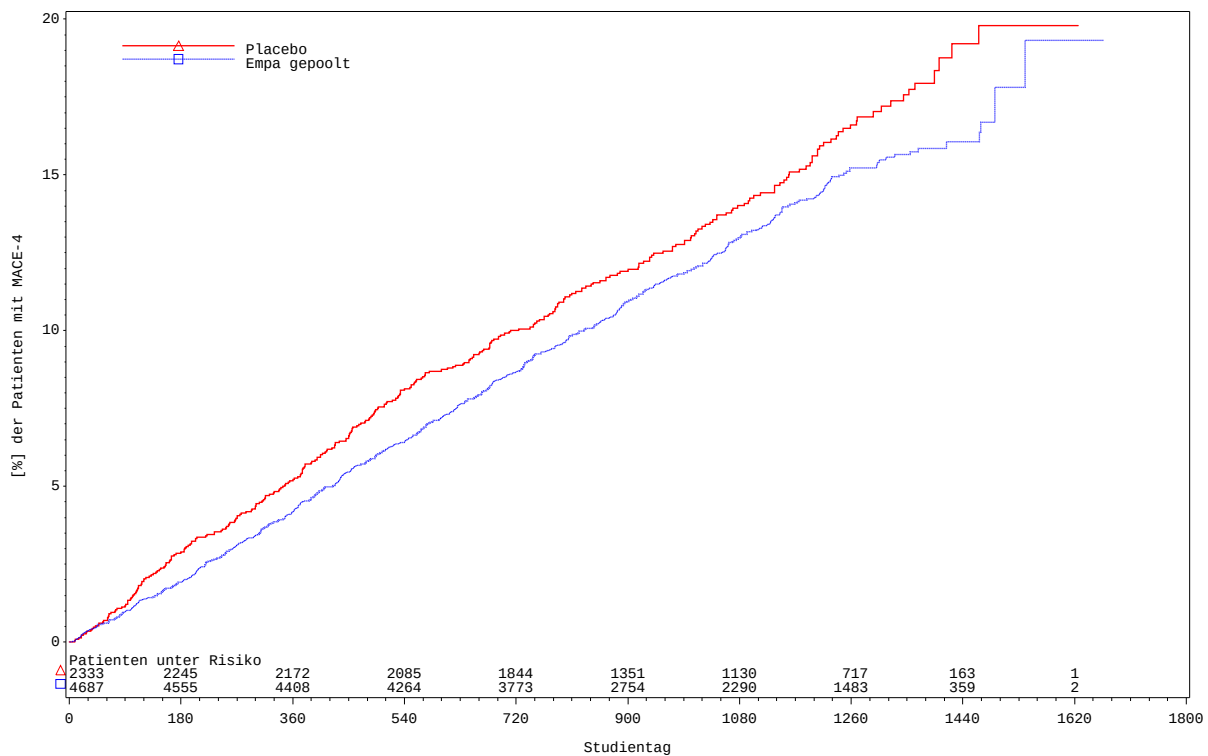


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für MACE-4-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt hatten 12,8 % der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 14,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe ein MACE-4-Zielereignis. Die Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten eines ersten MACE-4-Zielereignisses ergab ein Hazard Ratio von 0,89. Der Effektschätzer für MACE-4 war damit ähnlich zu dem für MACE-3. MACE-4 beinhaltet zusätzlich zu MACE-3 das Zielereignis Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (als isolierter Endpunkt dargestellt in Kapitel 4.3.1.3.1.6). Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-22).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Kardiovaskulärer Tod – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum Tod mit kardiovaskulärer Ursache (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall); TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulären Tod 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Kardiovaskulärer Tod war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Todesfälle wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die kardiovaskulären Todesfälle in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-25: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	172 (3,7)	0,62 [0,49; 0,77]	<0,0001
Placebo	2.333	137 (5,9)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	90 (3,8)	0,65 [0,50; 0,85]	0,0016
Empagliflozin 25 mg	2.342	82 (3,5)	0,59 [0,45; 0,77]	0,0001
Placebo	2.333	137 (5,9)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf kardiovaskulären Tod.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

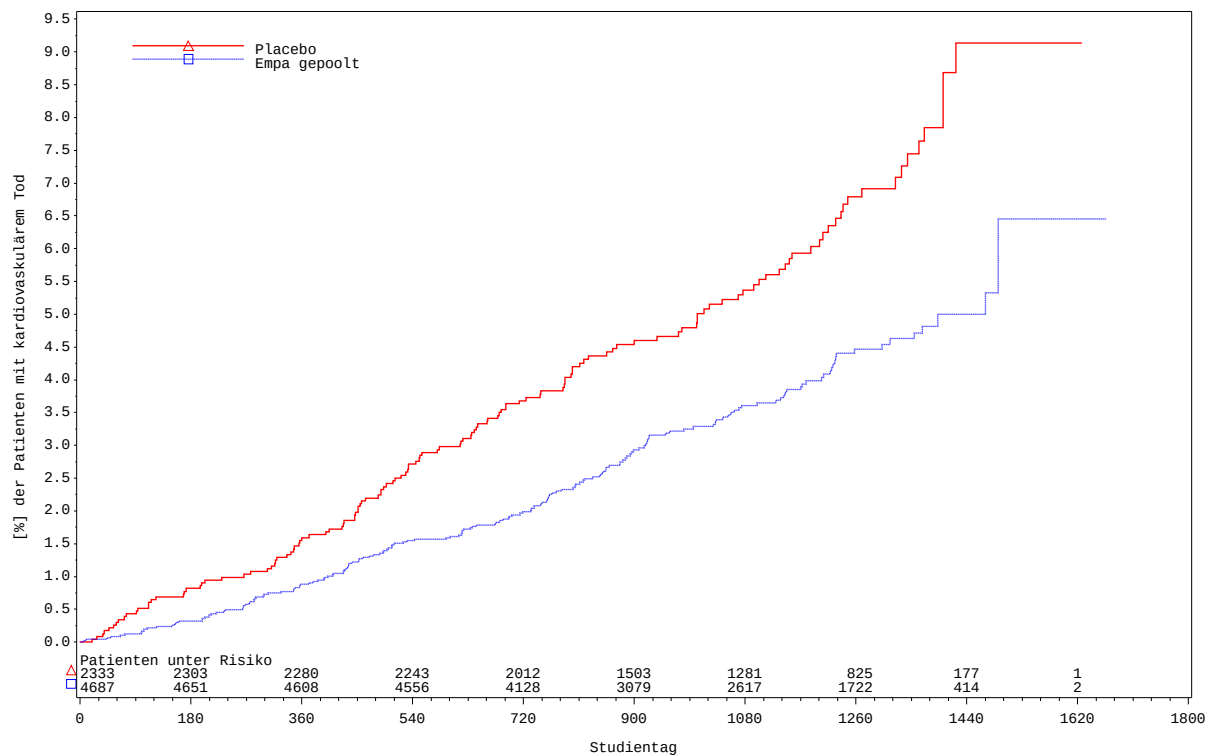


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse des Endpunktes kardiovaskulärer Tod zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Todesfälle mit kardiovaskulärer Ursache gab es bei insgesamt 3,7% der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 5,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 38 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 45). Aufgrund der beobachteten signifikanten Mortalitätsunterschiede zwischen Empagliflozin und Placebo kann eine potenzielle Verzerrung der Morbiditätsanalysen zu Ungunsten von Empagliflozin nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-25).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum Tod (unabhängig von dessen Ursache); TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtmortalität reflektiert die Summe aller mortalitätsbeeinflussenden Effekte in einer Behandlungsgruppe. Sie zählt aufgrund ihrer eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da sie verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Prüfarzt, Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Gesamtmortalität war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Todesfälle der Studie wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-28: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum Tod unabhängig von dessen Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	269 (5,7)	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001
Placebo	2.333	194 (8,3)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	137 (5,8)	0,70 [0,56; 0,87]	0,0013
Empagliflozin 25 mg	2.342	132 (5,6)	0,67 [0,54; 0,83]	0,0003
Placebo	2.333	194 (8,3)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf Tod unabhängig von dessen Ursache.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

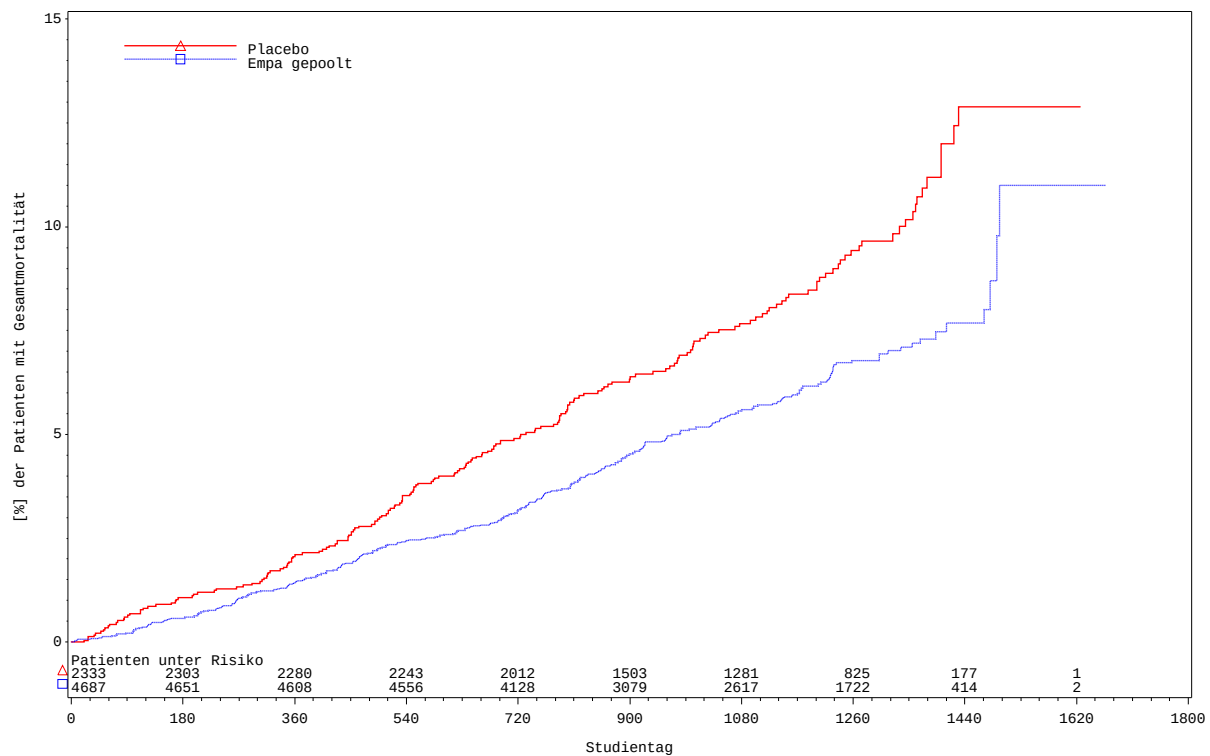


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse der Gesamtmortalität zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Todesfälle (egal welcher Ursache) gab es bei insgesamt 5,7% der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 8,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe. Das Risiko zu sterben war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 32 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 38). Aufgrund der beobachteten signifikanten Mortalitätsunterschiede zwischen Empagliflozin und Placebo kann eine potenzielle Verzerrung der Morbiditätsanalysen zu Ungunsten von Empagliflozin nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-28).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Nicht-tödlicher Myokardinfarkt – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-tödlichen Myokardinfarkt 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht-tödlicher Myokardinfarkt war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Verdachtsfälle für nicht-tödlichen Myokardinfarkt wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit nicht-tödlichem Myokardinfarkt in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-31: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	213 (4,5)	0,87 [0,70; 1,09]	0,2189
Placebo	2.333	121 (5,2)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	96 (4,1)	0,79 [0,60; 1,03]	0,0769
Empagliflozin 25 mg	2.342	117 (5,0)	0,95 [0,74; 1,23]	0,7114
Placebo	2.333	121 (5,2)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf nicht-tödlichen Myokardinfarkt.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

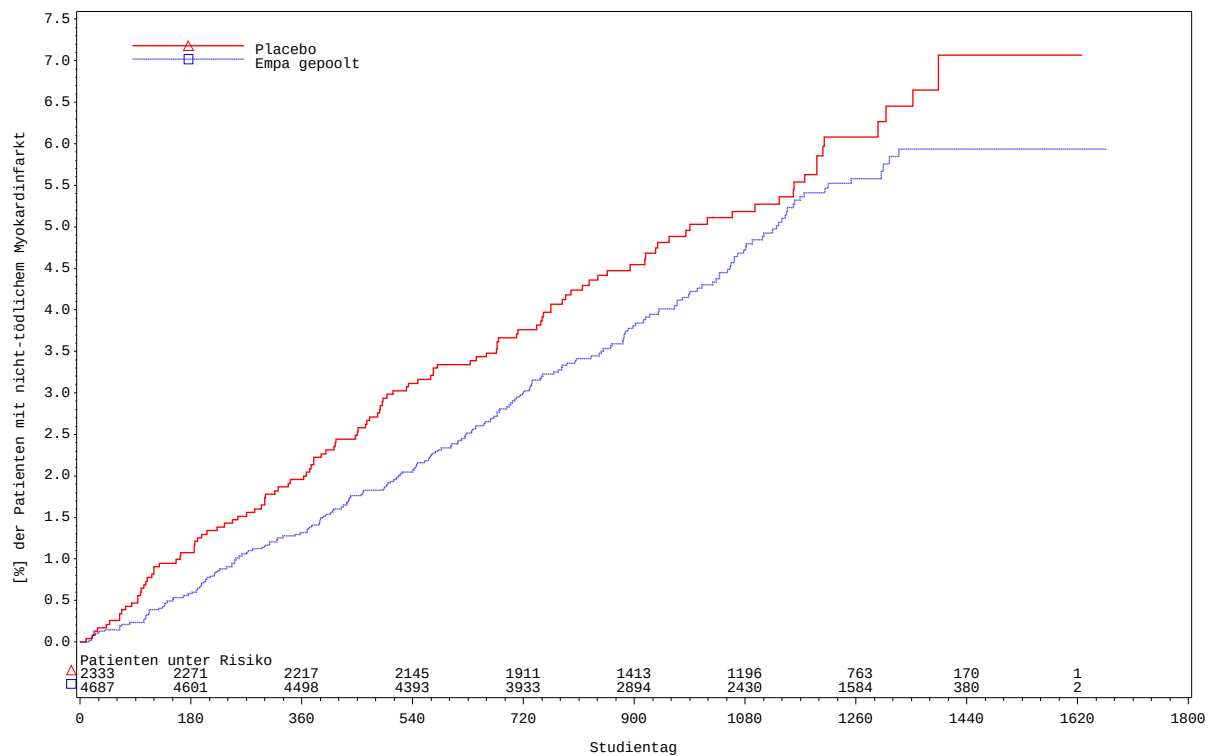


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Insgesamt hatten 4,5 % der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 5,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt als Zielereignis. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-31).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris 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
1245.25	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Verdachtsfälle für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie

entsprechend 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 4-34: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	133 (2,8)	0,99 [0,74; 1,34]	0,9706
Placebo	2.333	66 (2,8)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	69 (2,9)	1,03 [0,74; 1,45]	0,8509
Empagliflozin 25 mg	2.342	64 (2,7)	0,96 [0,68; 1,35]	0,7981
Placebo	2.333	66 (2,8)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

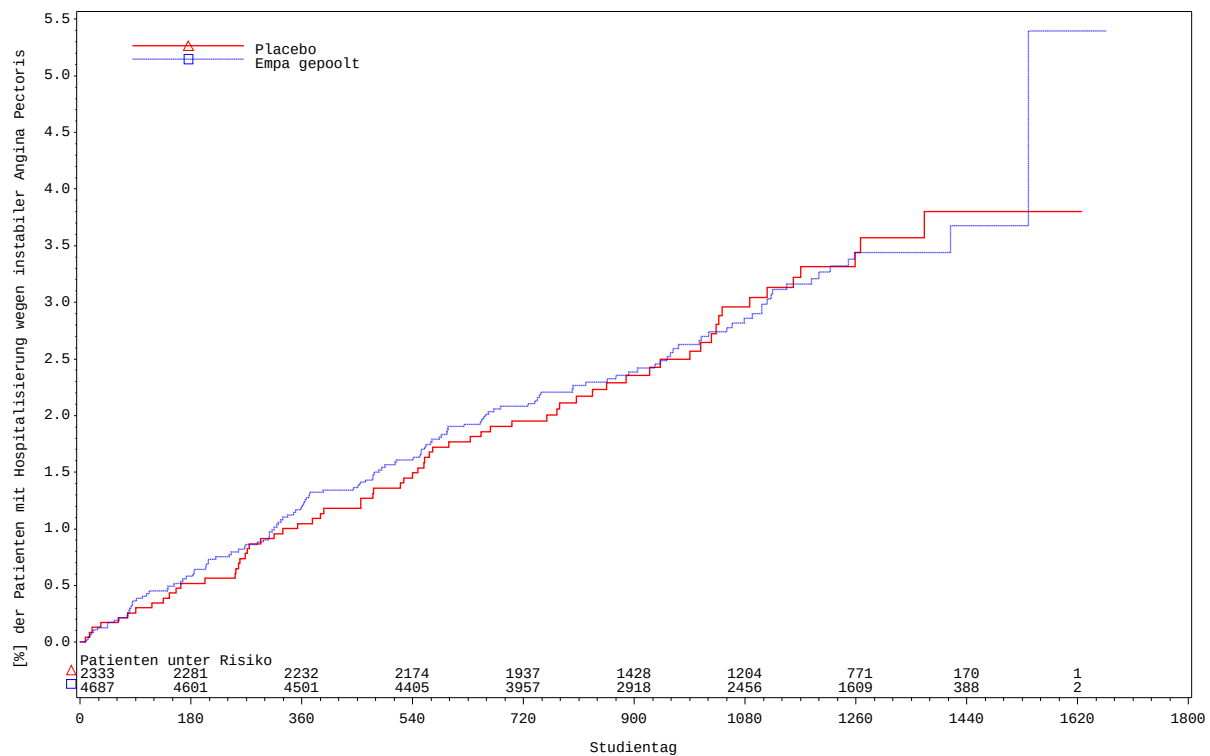


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Insgesamt hatten 2,8 % der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 2,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris als Zielereignis. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-34).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von nicht-tödlichem Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Schlaganfalles; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-tödlichen Schlaganfall 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht-tödlicher Schlaganfall war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Verdachtsfälle für nicht-tödlichen Schlaganfall wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-37: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	150 (3,2)	1,24 [0,92; 1,67]	0,1638
Placebo	2.333	60 (2,6)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	77 (3,3)	1,27 [0,91; 1,79]	0,1593
Empagliflozin 25 mg	2.342	73 (3,1)	1,20 [0,85; 1,69]	0,2954
Placebo	2.333	60 (2,6)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf nicht-tödlichen Schlaganfall.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

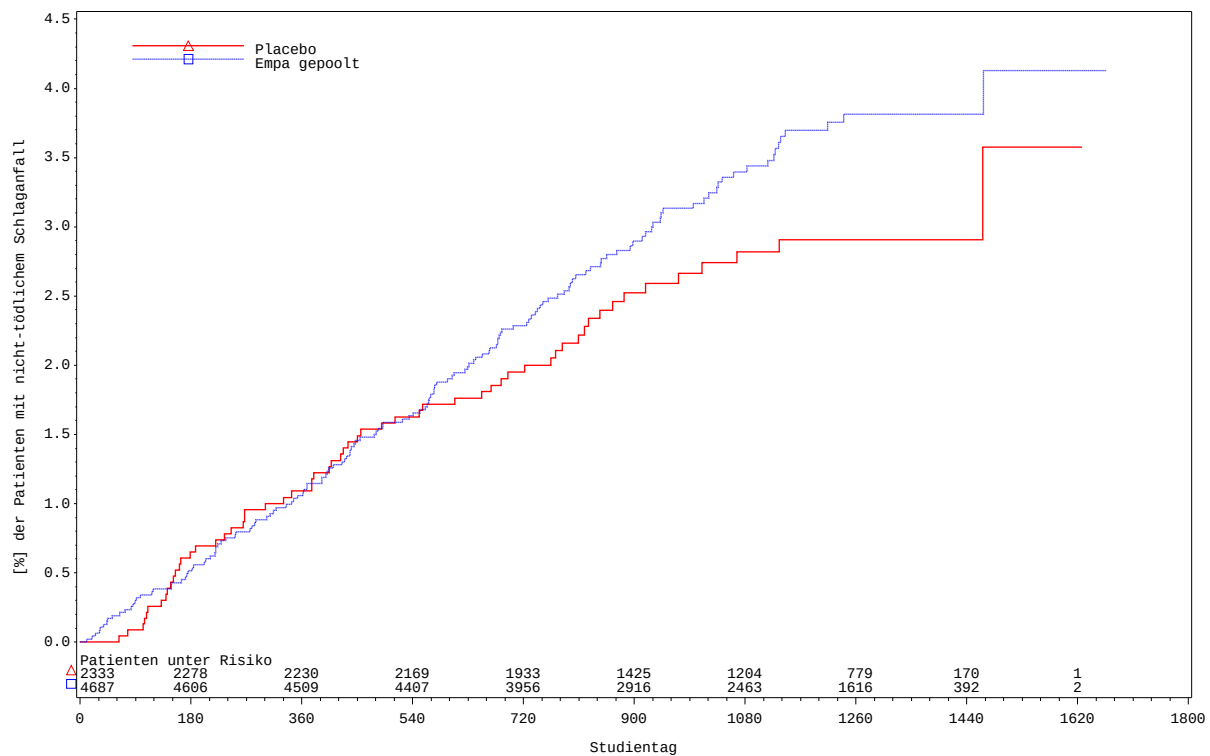


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Insgesamt hatten 3,2 % der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 2,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe einen nicht-tödlichen Schlaganfall als Zielereignis. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-37).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war als Endpunkt der Studie 1245.25 im Studienprotokoll festgelegt. Alle Verdachtsfälle für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) evaluiert. Die Patienten mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Analyse beruhen auf den Ergebnissen dieser Evaluation.

Alle Studienbeteiligten (Clinical Event Committee, Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-40: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	126 (2,7)	0,65 [0,50; 0,85]	0,0017
Placebo	2.333	95 (4,1)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	60 (2,6)	0,62 [0,45; 0,86]	0,0044
Empagliflozin 25 mg	2.342	66 (2,8)	0,68 [0,50; 0,93]	0,0166
Placebo	2.333	95 (4,1)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

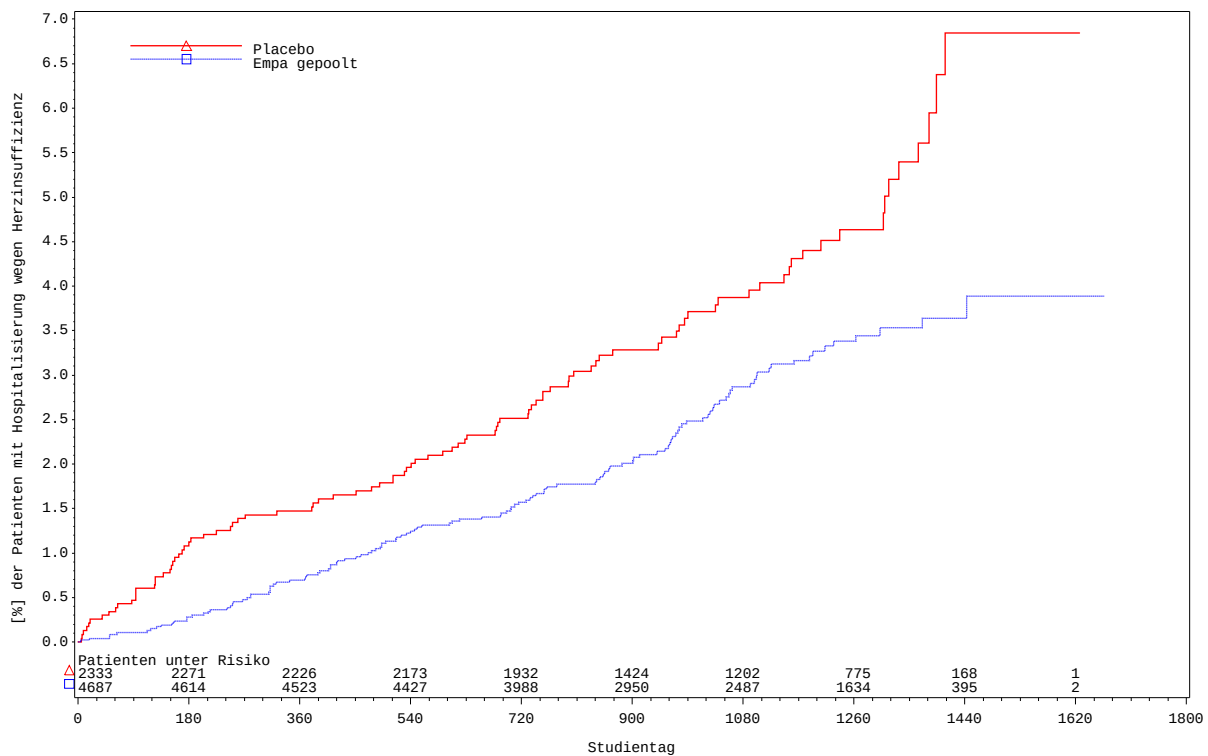


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse des Endpunktes Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Insgesamt hatten 2,7% der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 4,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz als Zielereignis. Das Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 35 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 71). Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-40).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden mikrovaskulären Zielereignisse: Beginn einer retinalen Photokoagulation, vitreale Hämorrhagie, Diabetes-bedingte Blindheit oder neue oder sich verschlechternde Nephropathie ¹ ; TS-Population ² Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set 1: Für Operationalisierung von neue oder sich verschlechternde Nephropathie siehe Tabelle 4-45. 2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt 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
1245.25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt bestehend aus den Zielereignissen Beginn einer retinalen Photokoagulation, vitreale Hämorrhagie, Diabetes-bedingte Blindheit oder neue oder sich verschlechternde Nephropathie war im Studienprotokoll der Studie 1245.25 festgelegt. Die Zielereignisse der Einzelkomponenten des kombinierten mikrovaskulären Endpunktes beruhten auf unerwünschten Ereignissen sowie Laborparametern, die entsprechend des Studienplans (Boehringer Ingelheim 2015b) erhoben wurden.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-43: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten Ereignis des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	577 (14,0)	0,62 [0,54; 0,70]	<0,0001
Placebo	2.333	424 (20,5)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	285 (13,9)	0,62 [0,53; 0,72]	<0,0001
Empagliflozin 25 mg	2.342	292 (14,1)	0,62 [0,53; 0,71]	<0,0001
Placebo	2.333	424 (20,5)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

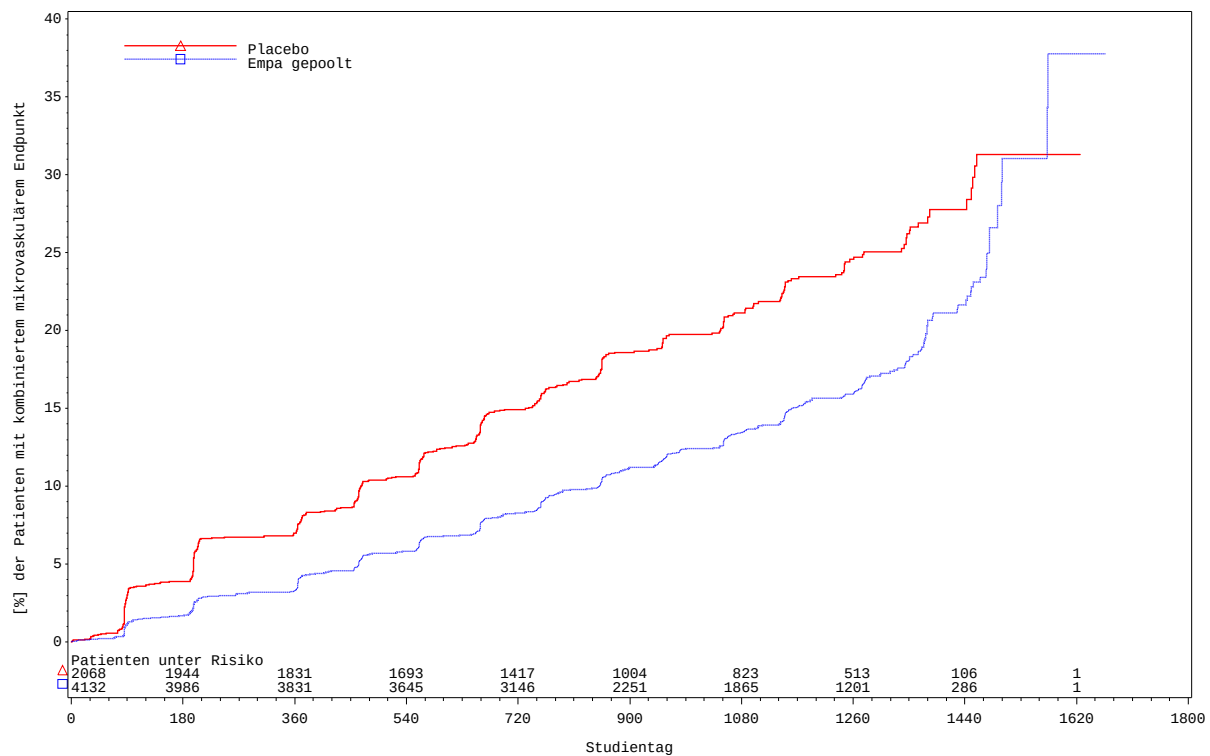


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse des kombinierten mikrovaskulären Endpunktes zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Insgesamt hatten 14,0% der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 20,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ein mikrovaskuläres Zielereignis. Das Risiko für das Eintreten eines mikrovaskulären Zielereignisses war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 38 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 15). Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum Beginn einer retinalen Photokoagulation, zu einer vitrealen Hämorrhagie und oder einer Diabetes-bedingten Blindheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
Beginn einer retinalen Photokoagulation				
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	41 (0,9)	0,69 [0,43; 1,12]	0,1337
Placebo	2.333	29 (1,2)		
Vitreale Hämorrhagie				
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	30 (0,6)	0,93 [0,51; 1,71]	0,8147
Placebo	2.333	16 (0,7)		
Diabetes-bedingte Blindheit				
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	4 (0,1)	n. k.	n. k.
Placebo	2.333	2 (0,1)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
n. k.: nicht kalkulierbar, KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf die jeweilige Komponente des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

Der kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt bestand aus vier Komponenten als mögliches Zielereignis. Für Beginn einer retinalen Photokoagulation, vitreale Hämorrhagie und Diabetes-bedingte Blindheit sind die Ergebnisse für den Vergleich der gepoolten Empagliflozin-Gruppe mit Placebo in Tabelle 4-44 dargestellt. Die vierte Komponente, neue oder sich verschlechternde Nephropathie, wird als eigenständiger Endpunkt im folgenden Kapitel beschrieben.

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Neue oder sich verschlechternde Nephropathie – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von neue oder sich verschlechternde Nephropathie

Studie	Operationalisierung
1245.25	Zeit bis zum erstmaligen neuen Auftreten oder der erstmaligen Verschlechterung einer existierenden Nephropathie, definiert als neues Auftreten einer Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie oder Tod aufgrund einer renalen Erkrankung; TS-Population ¹ Primäranalyse: Vergleich Empagliflozin (beide Dosierungen) vs. Placebo Sensitivitätsanalyse: Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set	
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neue oder sich verschlechternde Nephropathie 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
1245.25	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie war als Endpunkt im Studienprotokoll der Studie 1245.25 festgelegt. Die Zielereignisse der Einzelkomponenten des Endpunktes neue oder sich verschlechternde Nephropathie beruhen auf unerwünschten Ereignissen sowie Laborparametern, die entsprechend des Studienplans erhoben wurden.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte 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. 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 4-47: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zu einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	525 (12,7)	0,61 [0,53; 0,70]	<0,0001
Placebo	2.333	388 (18,8)		
1245.25 – Analyse nach Empagliflozin-Dosierung, TS-Population ³				
Empagliflozin 10 mg	2.345	261 (12,7)	0,61 [0,53; 0,72]	<0,0001
Empagliflozin 25 mg	2.342	264 (12,8)	0,61 [0,52; 0,71]	<0,0001
Placebo	2.333	388 (18,8)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer existierenden Nephropathie.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

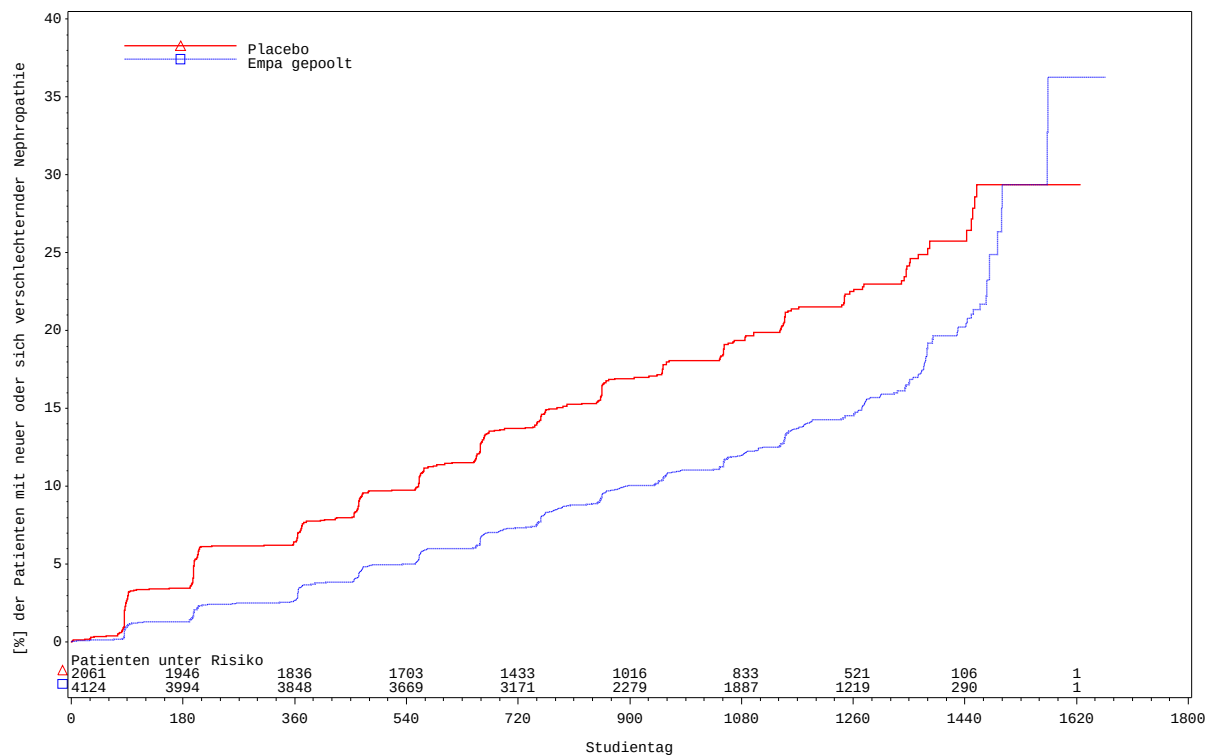


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Analyse des Endpunktes neue oder sich verschlechternde Nephropathie zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo. Insgesamt hatten 12,7% der Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 18,8% der Patienten in der Placebo-Gruppe ein nephropathisches Zielereignis. Das Risiko für das Eintreten eines nephropathischen Zielereignisses war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe 39 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (NNT 16). Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die Komponenten des kombinierten Endpunkts neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie 1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	13 (0,3)	0,45 [0,21; 0,97]	0,0409
Placebo	2.333	14 (0,6)		
Tod aufgrund einer renalen Erkrankung 1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	3 (0,1)	n. k.	n. k.
Placebo	2.333	0		
Neues Auftreten einer Makroalbuminurie 1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	459 (11,2)	0,62 [0,54; 0,72]	<0,0001
Placebo	2.333	330 (16,2)		
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤45 mL/min/1,73 m² 1245.25 – Analyse der gepoolten Empagliflozin-Dosierungen, TS-Population ³				
Empagliflozin	4.687	70 (1,5)	0,56 [0,39; 0,79]	0,0009
Placebo	2.333	60 (2,6)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
n. k.: nicht kalkulierbar, KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Das Zielereignis bezieht sich auf die jeweilige Komponente des Endpunkts neue oder sich verschlechternde Nephropathie.				
2: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				
3: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

Der kombinierte Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie bestand aus vier Komponenten als mögliches Zielergebnis. Die Ergebnisse für diese Einzelkomponenten sind für den Vergleich der gepoolten Empagliflozin-Gruppe mit Placebo in Tabelle 4-48 dargestellt. Bei den Einzelkomponenten mit einer ausreichenden Zahl an Ereignissen wurde die Ereignisrate im Vergleich zu Placebo+SoC durch Empagliflozin+SoC statistisch signifikant reduziert.

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.11 Evaluation der Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1245.25	Anzahl und Inzidenzrate (per 100 Patienten-Jahre) für Patienten mit unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ¹ , TS-Population ² Anzahl und Inzidenzrate (per 100 Patienten-Jahre) für Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ³ ; TS-Population ² Anzahl und Inzidenzrate (per 100 Patienten-Jahre) für Patienten mit Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE ⁴ ; TS-Population ²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)	
TS: Treated Set 1: Schwerwiegend ist ein unerwünschtes Ereignis, wenn es 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 darstellt. 2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 3: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: bestätigte Hypoglykämien, verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse, diabetische Ketoazidose. Definitionen (beinhaltete <i>preferred terms</i>) und Darstellung entsprechend dem Studienbericht. 4: Gemäß Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim 2013b) konnten Patienten unmittelbar nach Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erneut mit der Einnahme beginnen, falls medizinische Gründe dem nicht entgegenstanden. Die entsprechend dem Studienbericht dargestellte Auswertung enthält daher sowohl Patienten mit vorübergehendem als auch permanentem Absetzen der Studienmedikation.	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen 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
1245.25	niedrig	Ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen in diesem Kapitel umfassen den Erhebungszeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation (treatment-emergent adverse events). Einzige Ausnahme zu dieser Regel ist die Analyse von Patienten mit malignen Tumoren (dargestellt als eines der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse), die auf einem Erhebungszeitraum von der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis zum Studienende beruht. Da die Exposition aufgrund der individuell verschiedenen Behandlungszeiträume unterschiedlich war, werden zur besseren Vergleichbarkeit auch Inzidenzraten präsentiert. Die Inzidenzraten wurden per 100 Patienten-Jahre nach der Formel " $100 \cdot \text{Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis} / \text{time at risk [Jahre]}$ " berechnet. Die für jeden Sicherheitsparameter dargestellten Effektmaße (Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz) haben explorativen Charakter und wurden *post-hoc* berechnet.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, zentrale Komitees und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung von unerwünschten Ereignissen sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend 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 4-51 : Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	Patienten mit Ereignis			Behandlungseffekt vs. Placebo		
	N	n (%)	I/100 Pt.-J.	Odds Ratio ² [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.25 – Unerwünschte Ereignisse, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	4.230 (90,2)	149,34	0,840 [0,704; 1,001]	0,984 [0,969; >1,000]	-1,43 [-2,84; -0,03]
Empagliflozin 10 mg	2.345	2.118 (90,4)	150,34	0,822 [0,673; 1,004]	0,982 [0,965; >1,000]	-1,62 [-3,27; 0,03]
Empagliflozin 25 mg	2.342	2.112 (90,1)	148,36	0,858 [0,701; 1,050]	0,986 [0,969; 1,004]	-1,25 [-2,88; 0,39]
Placebo	2.333	2.139 (91,7)	178,67			
1245.25 – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	1.789 (38,2)	18,79	0,841 [0,761; 0,931]	0,901 [0,849; 0,957]	-4,18 [-6,62; -1,74]
Empagliflozin 10 mg	2.345	876 (37,4)	18,20	0,812 [0,723; 0,914]	0,882 [0,822; 0,947]	-4,99 [-7,80; -2,19]
Empagliflozin 25 mg	2.342	913 (39,0)	19,39	0,871 [0,775; 0,979]	0,921 [0,859; 0,987]	-3,37 [-6,18; -0,55]
Placebo	2.333	988 (42,3)	22,34			
1245.25 – Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	813 (17,3)	7,09	0,872 [0,767; 0,990]	0,893 [0,805; 0,991]	-2,07 [-4,01; -0,13]
Empagliflozin 10 mg	2.345	416 (17,7)	7,28	0,896 [0,773; 1,038]	0,914 [0,810; 1,030]	-1,68 [-3,91; 0,55]
Empagliflozin 25 mg	2.342	397 (17,0)	6,89	0,848 [0,731; 0,984]	0,873 [0,773; 0,986]	-2,47 [-4,68; -0,26]
Placebo	2.333	453 (19,4)	8,26			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)						
I: Inzidenzrate, Pt.-J.: Patienten-Jahre, TS: Treated Set, UE: 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.						

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE war unter Empagliflozin signifikant geringer als unter Placebo. Die Analyse nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	Patienten mit Ereignis			Behandlungseffekt vs. Placebo		
	N	n (%)	I/100 Pt-J.	Odds Ratio ² [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.25 – Bestätigte hypoglykämische UE, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	1.303 (27,8)	n. k.	0,998 [0,893; 1,115]	0,998 [0,921; 1,081]	-0,06 [-2,29; 2,17]
Empagliflozin 10 mg	2.345	656 (28,0)	n. k.	1,006 [0,886; 1,144]	1,004 [0,916; 1,101]	0,11 [-2,46; 2,68]
Empagliflozin 25 mg	2.342	647 (27,6)	n. k.	0,989 [0,870; 1,124]	0,992 [0,904; 1,088]	-0,24 [2,80; 2,33]
Placebo	2.333	650 (27,9)	n. k.			
1245.25 – Verminderte Nierenfunktion, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	246 (5,2)	2,09	0,778 [0,632; 0,957]	0,790 [0,650; 0,960]	-1,40 [-2,59; -0,20]
Empagliflozin 10 mg	2.345	121 (5,2)	2,07	0,764 [0,598; 0,977]	0,777 [0,617; 0,978]	-1,48 [-2,83; -0,13]
Empagliflozin 25 mg	2.342	125 (5,3)	2,12	0,792 [0,621; 1,009]	0,803 [0,639; 1,010]	-1,31 [-2,67; 0,05]
Placebo	2.333	155 (6,6)	2,77			
1245.25 – Leberschädigung, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	168 (3,6)	1,42	0,767 [0,599; 0,982]	0,774 [0,611; 0,981]	-1,04 [-2,05; -0,04]
Empagliflozin 10 mg	2.345	80 (3,4)	1,35	0,728 [0,542; 0,978]	0,737 [0,555; 0,978]	-1,22 [-2,34; -0,09]
Empagliflozin 25 mg	2.342	88 (3,8)	1,48	0,806 [0,604; 1,074]	0,812 [0,616; 1,069]	-0,87 [-2,02; 0,28]
Placebo	2.333	108 (4,6)	1,91			
1245.25 – Harnwegsinfektionen, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	842 (18,0)	7,88	0,992 [0,872; 1,129]	0,993 [0,893; 1,104]	-0,12 [-2,03; 1,79]
Empagliflozin 10 mg	2.345	426 (18,2)	8,02	1,003 [0,865; 1,164]	1,004 [0,889; 1,134]	0,08 [-2,13; 2,29]
Empagliflozin 25 mg	2.342	416 (17,8)	7,75	0,980 [0,844; 1,138]	0,982 [0,869; 1,110]	-0,33 [-2,52; 1,87]
Placebo	2.333	423 (18,1)	8,21			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)						
I: Inzidenzrate, n. k.: nicht kalkulierbar; Pt-J.: Patienten-Jahre, TS: Treated Set, UE: 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.						

Tabelle 4–52 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	Patienten mit Ereignis			Behandlungseffekt vs. Placebo		
	N	n (%)	I/100 Pt-J.	Odds Ratio ² [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.25 – Genitalinfektionen, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	301 (6,4)	2,61	3,747 [2,703; 5,195]	3,567 [2,593; 4,908]	4,62 [3,74; 5,51]
Empagliflozin 10 mg	2.345	153 (6,5)	2,66	3,810 [2,695; 5,388]	3,624 [2,588; 5,074]	4,72 [3,59; 5,86]
Empagliflozin 25 mg	2.342	148 (6,3)	2,55	3,684 [2,602; 5,216]	3,510 [2,504; 4,921]	4,52 [3,40; 5,64]
Placebo	2.333	42 (1,8)	0,73			
1245.25 – Volumenmangel, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	239 (5,1)	2,04	1,036 [0,824; 1,301]	1,034 [0,833; 1,285]	0,17 [-0,91; 1,25]
Empagliflozin 10 mg	2.345	115 (4,9)	1,97	0,994 [0,763; 1,296]	0,995 [0,773; 1,280]	-0,03 [-1,26; 1,21]
Empagliflozin 25 mg	2.342	124 (5,3)	2,11	1,077 [0,830; 1,398]	1,074 [0,839; 1,375]	0,37 [-0,90; 1,63]
Placebo	2.333	115 (4,9)	2,04			
1245.25 – Knochenbrüche, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	179 (3,8)	1,52	0,979 [0,757; 1,266]	0,979 [0,765; 1,254]	-0,08 [-1,04; 0,88]
Empagliflozin 10 mg	2.345	92 (3,9)	1,57	1,007 [0,749; 1,353]	1,006 [0,757; 1,336]	0,02 [-1,09; 1,13]
Empagliflozin 25 mg	2.342	87 (3,7)	1,46	0,951 [0,705; 1,284]	0,952 [0,714; 1,271]	-0,19 [-1,28; 0,91]
Placebo	2.333	91 (3,9)	1,61			
1245.25 – Maligne Tumore, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	227 (4,8)	1,70	1,101 [0,868; 1,398]	1,097 [0,874; 1,377]	0,43 [-0,61; 1,46]
Empagliflozin 10 mg	2.345	117 (5,0)	1,76	1,137 [0,867; 1,491]	1,130 [0,873; 1,464]	0,57 [-0,64; 1,79]
Empagliflozin 25 mg	2.342	110 (4,7)	1,65	1,066 [0,809; 1,403]	1,064 [0,818; 1,383]	0,28 [-0,91; 1,48]
Placebo	2.333	103 (4,4)	1,57			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)						
I: Inzidenzrate, Pt-J.: Patienten-Jahre, TS: Treated Set, UE: 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.						

Tabelle 4–52 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	Patienten mit Ereignis			Behandlungseffekt vs. Placebo		
	N	n (%)	I/100 Pt-J.	Odds Ratio ² [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz (%) [95 %-KI]
1245.25 – Hypersensitivität, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	339 (7,2)	2,95	0,845 [0,703; 1,015]	0,857 [0,724; 1,014]	-1,21 [-2,56; 0,14]
Empagliflozin 10 mg	2.345	158 (6,7)	2,75	0,783 [0,630; 0,974]	0,798 [0,652; 0,976]	-1,71 [-3,22; -0,19]
Empagliflozin 25 mg	2.342	181 (7,7)	3,14	0,907 [0,735; 1,120]	0,915 [0,754; 1,111]	-0,72 [-2,28; 0,85]
Placebo	2.333	197 (8,4)	3,59			
1245.25 – Venoembolische und thrombotische Ereignisse, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	30 (0,6)	0,25	0,745 [0,422; 1,315]	0,747 [0,425; 1,312]	-0,22 [-0,66; 0,22]
Empagliflozin 10 mg	2.345	9 (0,4)	0,15	0,446 [0,203; 0,981]	0,448 [0,204; 0,981]	-0,47 [-0,92; -0,02]
Empagliflozin 25 mg	2.342	21 (0,9)	0,35	1,047 [0,566; 1,937]	1,046 [0,569; 1,924]	0,04 [-0,50; 0,57]
Placebo	2.333	20 (0,9)	0,35			
1245.25 – Diabetische Ketoazidose, TS-Population¹						
Empagliflozin (beide Dosierungen)	4.687	4 (0,1)	0,03	1,972 [0,220; 17,661]	1,991 [0,223; 17,804]	0,04 [-0,08; 0,16]
Empagliflozin 10 mg	2.345	3 (0,1)	0,05	2,958 [0,307; 28,474]	2,985 [0,311; 28,672]	0,09 [-0,08; 0,25]
Empagliflozin 25 mg	2.342	1 (<0,1)	0,02	0,986 [0,062; 15,782]	0,996 [0,062; 15,917]	0,00 [-0,12; 0,12]
Placebo	2.333	1 (<0,1)	0,02			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)						
I: Inzidenzrate, Pt-J.: Patienten-Jahre, TS: Treated Set, UE: 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.						

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte ähnliche Inzidenzraten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und in der Placebo-Gruppe für Harnwegsinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse und diabetische Ketoazidose. Der Anteil an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien war ebenfalls in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Die 95 %-Konfidenzintervalle der jeweiligen Odds Ratios und relativen Risiken überdeckten ein Odds Ratio bzw. relatives Risiko von 1.

Die Inzidenzrate von Genitalinfektionen war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzraten für schwerwiegende Genitalinfektionen waren sehr niedrig und unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Empagliflozin: 0,07/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,05/100 Pt-Jahre). Bei wenigen Patienten führten die Genitalinfektionen zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation (Inzidenzraten Empagliflozin: 0,27/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,03/100 Pt-Jahre; Boehringer Ingelheim 2015b).

Die Inzidenzrate von verminderter Nierenfunktion war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe, ebenso wie die Inzidenzraten von Leberschädigung.

Die Darstellung nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg (Tabelle 4-52).

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.

Aufgrund des Vorliegens von einer Studie wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt, da eine Studie vorlag. Eine Übersicht der präsentierten Subgruppenmerkmale ist in Tabelle 4-E dargestellt.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Aufgrund der fallzahlbedingt hohen Irrtumswahrscheinlichkeit für falsch positive Interaktionstests wird für die Behandlungs-Subgruppenmerkmal-Interaktion aus der Cox-Regressionsanalyse eine Grenze von $p < 0,05$ angenommen, bei deren Unterschreiten die Endpunktergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal dargestellt und im Hinblick auf potenzielle Effektmodifikation diskutiert werden.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests nach Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Ergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal werden im Fall von $p < 0,05$ tabelliert und beschrieben (ab Tabelle 4-53). Da sich in den Ergebnissen für die Gesamtpopulation der Studie 1245.25 (Kapitel 4.3.1.3.1) keine relevanten Hinweise auf dosisabhängige Effekte ergaben, beschränken sich die hier beschriebenen Subgruppenanalysen auf den Vergleich der Primäranalyse (Empagliflozin vs. Placebo). Sämtliche Subgruppenanalysen inklusive der Analysen nach Empagliflozin-Einzeldosierungen (Vergleich Empagliflozin 10 mg bzw. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo) sind Modul 5 zu entnehmen (Boehringer Ingelheim 2015b).

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben statistischer Signifikanz auch Gesamtergebnisse, Konsistenz, medizinische Rationale und Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt. Da die analysierten Endpunkte teilweise Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte (z.B. MACE-3/MACE-4) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern stattdessen zusammengefasst für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal interpretiert (Kapitel 4.3.1.3.2.11).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für MACE-3 - RCT

Tabelle 4-53: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt MACE-3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,0129
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,0145
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,1277
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro- amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,0872
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,8114
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,8262
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,3080
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,0590
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,1378
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,9460
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,2818
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,1639
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg + Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des primären Endpunktes MACE-3 ergaben sich für die Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppen nach Alterskategorie und nach

Baseline-HbA1c p-Werte <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt MACE-3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo
				Hazard Ratio [95 %-KI]
Studie 1245.25 – TS-Population ²				
Altersgruppen				
<65 Jahre	Empagliflozin	2.596	251 (9,7)	1,04 [0,84; 1,29] ³
	Placebo	1.297	121 (9,3)	
≥65 Jahre	Empagliflozin	2.091	239 (11,4)	0,71 [0,59; 0,87] ³
	Placebo	1.036	161 (15,5)	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin	3.212	322 (10,0)	0,76 [0,64; 0,90] ⁴
	Placebo	1.607	209 (13,0)	
≥8,5 %	Empagliflozin	1.475	168 (11,4)	1,14 [0,86; 1,50] ⁴
	Placebo	726	73 (10,1)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet das erste kardiovaskuläre Ereignis des kombinierten Endpunktes MACE-3.				
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
3: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Altersgruppen Interaktion.				
4: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Baseline-HbA1c Interaktion.				

Die Analyse von MACE-3 getrennt nach Altersgruppen ergab ein niedrigeres Hazard Ratio für Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Patienten <65 Jahre. In der Subgruppenanalyse nach Baseline-HbA1c zeigten Patienten mit Baseline-HbA1c <8,5 % ein niedrigeres Hazard Ratio als Patienten mit Baseline-HbA1c $\geq 8,5$ %. Die Subgruppe der Patienten mit Baseline-HbA1c $\geq 8,5$ % war etwa halb so groß wie die Subgruppe der Patienten mit Baseline-HbA1c <8,5 %. Bezüglich potenzieller Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Kapitel 4.3.1.3.2.11 zusammenfassend über alle Endpunkte diskutiert.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für MACE-4 - RCT

Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt MACE-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,0014
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,1245
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,3103
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro- amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,2988
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,7605
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,6178
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,7305
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,3817
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,2077
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformin- therapie ⁴	Ja/Nein	p=0,7864
Baseline- Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,2771
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,3949
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des zentralen sekundären Endpunktes MACE-4 ergab sich für den Interaktionstest zwischen Behandlung und den Subgruppen nach Alterskategorie ein p-Wert <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo
				Hazard Ratio [95 %-KI]
Studie 1245.25 – TS-Population ²				
Altersgruppen				
<65 Jahre	Empagliflozin	2.596	321 (12,4)	1,11 [0,91; 1,35] ³
	Placebo	1.297	146 (11,3)	
≥65 Jahre	Empagliflozin	2.091	278 (13,3)	0,71 [0,59; 0,86] ³
	Placebo	1.036	187 (18,1)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet das erste kardiovaskuläre Ereignis des kombinierten Endpunktes MACE-4.				
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
3: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Altersgruppen Interaktion.				

Die Analyse von MACE-4 getrennt nach Altersgruppen (≥ 65 Jahre bzw. <65 Jahre) war konsistent mit der Subgruppenanalyse nach Altersgruppen für MACE-3. Bezüglich potenzieller Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Kapitel 4.3.1.3.2.11 zusammenfassend über alle Endpunkte diskutiert.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für kardiovaskulärer Tod - RCT

Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,2080
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,5145
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,1451
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,4306
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,3219
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,7495
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m²	p=0,2789
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m²	p=0,0537
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,0743
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,8269
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,9201
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,4273
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes kardiovaskulärer Tod ergab sich für keinen der Interaktionstests ein p-Wert <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei

Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität -RCT

Tabelle 4-58: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,6284
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,1971
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,2507
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,2837
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,0646
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,4658
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,3082
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,4619
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,0576
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,5231
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,5032
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,4650
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes Gesamtmortalität ergab sich für keinen der Interaktionstests ein p-Wert $<0,05$. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für nicht-tödlicher Myokardinfarkt - RCT

Tabelle 4-59: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,2249
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,0990
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,7493
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,1586
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,1140
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,4570
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m²	p=0,6305
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m²	p=0,1437
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,1845
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,3252
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,9780
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,5829
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg + Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt ergab sich für keinen der Interaktionstests ein p-Wert $<0,05$. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - RCT

Tabelle 4-60: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,0462
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,6404
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,6449
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,5380
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,6747
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,1128
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,7788
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,0533
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,8832
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,2912
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,3085
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,1258
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ergab sich für den Interaktionstest zwischen Behandlung und den Subgruppen nach Alterskategorie ein p-Wert <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei

Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo
				Hazard Ratio [95 %-KI]
Studie 1245.25 – TS-Population ²				
Altersgruppen				
<65 Jahre	Empagliflozin	2.596	84 (3,2)	1,30 [0,87; 1,96] ³
	Placebo	1.297	32 (2,5)	
≥65 Jahre	Empagliflozin	2.091	49 (2,3)	0,71 [0,46; 1,10] ³
	Placebo	1.036	34 (3,3)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet die erste Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.				
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
3: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Altersgruppen Interaktion.				

Die Analyse von Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris getrennt nach Altersgruppen ergab ein niedrigeres Hazard Ratio für Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Patienten <65 Jahre. Bezüglich potenzieller Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Kapitel 4.3.1.3.2.11 zusammenfassend über alle Endpunkte diskutiert.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für nicht-tödlichen Schlaganfall - RCT

Tabelle 4-62: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,0215
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,0097
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,0827
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,2839
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,9467
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,9245
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m²	p=0,2043
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m²	p=0,6524
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,7909
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,3395
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,0781
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,1730
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen für nicht-tödlichen Schlaganfall ergaben sich für die Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppen nach Alterskategorie und nach Baseline-HbA1c p-Werte <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo
				Hazard Ratio [95 %-KI]
Studie 1245.25 – TS-Population ²				
Altersgruppen				
<65 Jahre	Empagliflozin	2.596	81 (3,1)	1,83 [1,14; 2,93] ³
	Placebo	1.297	22 (1,7)	
≥65 Jahre	Empagliflozin	2.091	69 (3,3)	0,89 [0,60; 1,32] ³
	Placebo	1.036	38 (3,7)	
Baseline-HbA1c				
<8,5 %	Empagliflozin	3.212	89 (2,8)	0,93 [0,66; 1,33] ⁴
	Placebo	1.607	47 (2,9)	
≥8,5 %	Empagliflozin	1.475	61 (4,1)	2,34 [1,28; 4,26] ⁴
	Placebo	726	13 (1,8)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet der erste nicht-tödliche Schlaganfall.				
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
3: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Altersgruppen Interaktion.				
4: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–Baseline-HbA1c Interaktion.				

Die Analyse von nicht-tödlichem Schlaganfall getrennt nach Altersgruppen ergab ein niedrigeres Hazard Ratio für Patienten ≥65 Jahre im Vergleich zu Patienten <65 Jahre. In der Subgruppenanalyse nach Baseline-HbA1c hatten Patienten mit Baseline-HbA1c <8,5 % ein niedrigeres Hazard Ratio als Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 %. Die Subgruppe der Patienten mit Baseline-HbA1c ≥8,5 % war etwa halb so groß wie die Subgruppe der Patienten mit Baseline-HbA1c <8,5 %. Bezüglich potenzieller Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Kapitel 4.3.1.3.2.11 zusammenfassend über alle Endpunkte diskutiert.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz - RCT

Tabelle 4-64: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,4770
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,9207
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,3523
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,8201
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,1981
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,6667
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m²	p=0,9071
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m²	p=0,2633
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,6112
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,9428
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,7243
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,7054
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ergab sich für keinen der Interaktionstests ein p-Wert <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt

Tabelle 4-65: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,6130
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,5186
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,0660
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,3318
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,9000
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,4570
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,5125
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,3683
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,0656
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,6980
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,2383
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,4918
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen für den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt ergab sich für keinen der Interaktionstests ein p-Wert <0,05. Da keine Interaktion mit einer Metformin-Behandlung bei Baseline und einer Metformin-Dosierung ≥1.700 mg festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse für neue oder sich verschlechternde Nephropathie - RCT

Tabelle 4-66: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ¹) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
		Empagliflozin ^a vs. Placebo
Studie 1245.25 – TS-Population ²		
Altersgruppen	<65; ≥65	p=0,9766
Baseline-HbA1c	<8,5 %; ≥8,5 %	p=0,8924
Geographische Region	Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Afrika; Asien	p=0,0454
Ethnische Herkunft	weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,1945
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,8543
Diabetesdauer ³	≤5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,3719
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 – <90; 45 – <60; <45 ml/min/1,73 m ²	p=0,4022
Baseline-BMI	<30; ≥30 kg/m ²	p=0,3914
Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,0112
Metformin ≥1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ⁴	Ja/Nein	p=0,6813
Baseline-Insulintherapie	Ja/Nein	p=0,0742
Baseline-Therapie	Therapie mit Insulin, Monotherapie ohne Insulin, Zwei/Mehrfachtherapie ohne Insulin	p=0,1420
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: Treated Set		
1: p-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Cox-Regressionsmodell.		
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
3: Diabetesdauer wurde berechnet als Zeit seit der Diabetesdiagnosestellung.		
4: Mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).		
a: Gepoolte Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+ Empagliflozin 25 mg.		

In den Subgruppenanalysen des Endpunktes neue oder sich verschlechternde Nephropathie ergaben sich für die Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppen nach geographischer Region und nach Baseline-Metformintherapie p-Werte <0,05. Da keine Inter-

aktion mit einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg festgestellt wurde und Interaktion mit der Metformin-Behandlung lediglich quantitativ ist, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo
				Hazard Ratio [95 %-KI]
Studie 1245.25 – TS-Population ²				
Geographische Region				
Europa	Empagliflozin	1.926	216 (12,4)	0,61 [0,50; 0,75] ³
	Placebo	959	159 (18,4)	
Nordamerika	Empagliflozin	932	72 (9,0)	0,42 [0,30; 0,58] ³
	Placebo	462	77 (19,0)	
Lateinamerika	Empagliflozin	721	88 (14,4)	0,86 [0,61; 1,22] ³
	Placebo	360	48 (15,3)	
Afrika	Empagliflozin	211	26 (13,4)	0,51 [0,28; 0,90] ³
	Placebo	102	21 (22,8)	
Asien	Empagliflozin	897	123 (16,0)	0,66 [0,50; 0,88] ³
	Placebo	450	83 (21,4)	
Baseline-Metformintherapie ⁴				
Ja	Empagliflozin	3.459	382 (12,4)	0,68 [0,58; 0,79] ⁵
	Placebo	1.734	263 (16,9)	
Nein	Empagliflozin	1.228	143 (13,7)	0,47 [0,37; 0,59] ⁵
	Placebo	599	125 (24,6)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; TS: Treated Set				
1: Zielereignis bedeutet das erstmalige neue Auftreten oder die erstmalige Verschlechterung einer existierenden Nephropathie.				
2: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				
3: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region und Behandlung–geographischer Region Interaktion.				
4: Mit oder ohne antidiabetische Therapie (oral oder nicht oral).				
5: Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR, geographischer Region, Baseline-Metformintherapie und Behandlung–Baseline-Metformintherapie Interaktion.				

Die Analyse des Endpunktes neue oder sich verschlechternde Nephropathie getrennt nach geographischer Region ergab gleichgerichtete Effektschätzer in allen Regionen. Die Subgruppen variierten stark in ihrer Patientenzahl.

Die Analyse des Endpunktes neue oder sich verschlechternde Nephropathie getrennt nach Baseline-Metformintherapie ergab gleichgerichtete Effektschätzer. Die Subgruppe der Patienten mit Baseline-Metformintherapie war etwa dreimal so groß wie die Subgruppe der Patienten ohne Baseline-Metformintherapie.

Bezüglich potenzieller Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Kapitel 4.3.1.3.2.11 zusammenfassend über alle Endpunkte diskutiert.

4.3.1.3.2.11 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Es wurden insgesamt 10 Endpunkte auf 12 Subgruppenmerkmale hin untersucht, was zu einer Gesamtzahl von 120 Subgruppenanalysen führte. Durch die große Anzahl an Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass Interaktionstests mit $p < 0,05$ zufallsbedingt sein können und im Hinblick auf ihre medizinische Plausibilität sowie im Gesamtkontext der Ergebnisse bewertet werden müssen. Nachfolgend werden für jede Subgruppe die Ergebnisse über alle Endpunkte hinweg zusammengefasst und diskutiert. Letztlich ergaben 8 der 120 Subgruppenanalysen einen p -Wert $< 0,05$. Dies liegt im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl.

Subgruppenanalysen nach Altersgruppen

In den Subgruppenanalysen nach Altersgruppen ergaben sich für die Endpunkte MACE-3, MACE-4, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und nicht-tödlicher Schlaganfall p -Werte $< 0,05$. Alle weiteren Endpunkte zeigten keinen Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation durch das Alter des Patienten.

Die Subgruppenanalyse von MACE-3 nach Altersgruppen ($p = 0,0129$) ergab Effektschätzer von 0,71 (95 %-KI [0,59; 0,87]) für Patienten ≥ 65 Jahre und von 1,04 (95 %-KI [0,84; 1,29]) für Patienten < 65 Jahre. Die 95 %-Konfidenzintervalle für beide Subgruppen überdeckten jeweils den Effektschätzer für die Gesamtpopulation (HR 0,86).

Die Analyse von nicht-tödlichem Schlaganfall getrennt nach Altersgruppen ($p = 0,0215$) ergab Effektschätzer von 0,89 (95 %-KI [0,60; 1,32]) für Patienten ≥ 65 Jahre und von 1,83 (95 %-KI [1,14; 2,93]) für Patienten < 65 Jahre. Die 95 %-Konfidenzintervalle für beide Subgruppen überdeckten jeweils den Effektschätzer für die Gesamtpopulation (HR 1,24).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die MACE-3 Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Schlaganfall konkurrierende Risiken darstellten. Beim Endpunkt kardiovaskulärer Tod (HR 0,62 in der Gesamtpopulation), der in erster Linie für den Behandlungsvorteil von Empagliflozin bei MACE-3 verantwortlich war, findet sich keine Interaktion nach Altersgruppen ($p = 0,2080$). Empagliflozin senkte daher das Risiko für kardiovaskulären Tod unabhängig vom Alter. Insgesamt wird aufgrund dieses Überlebensvorteils von einem positiven Nutzen-Risiko-Profil über alle Altersgruppen hinweg ausgegangen und keine relevante Interaktion angenommen.

Für die Endpunkte MACE-4 (Interaktionstest nach Altersgruppen: $p = 0,0014$) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Interaktionstest nach Altersgruppen: $p = 0,0462$) wurde jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo in der Analyse der Gesamtpopulation beobachtet (HR 0,89; 95 %-KI [0,78; 1,01] für MACE-4 bzw. HR 0,99; 95 %-KI [0,74; 1,34] für Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). Sowohl bei MACE-4 (Patienten ≥ 65 Jahre: HR 0,71; 95 %-KI [0,59; 0,86], Patienten < 65 Jahre: HR 1,11; 95 %-KI [0,91; 1,35]) als auch bei Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Patienten ≥ 65 Jahre: HR 0,71; 95 %-KI [0,46; 1,10], Patienten < 65 Jahre: HR 1,30 (95 %-KI [0,87; 1,96])) überdeckten alle Konfidenzintervalle der Subgruppen ein HR

von $\leq 1,0$. Insgesamt lässt sich daraus keine Effektmodifikation von MACE-4 für den Vergleich zwischen Empagliflozin und Placebo ableiten.

Subgruppenanalysen nach Baseline-HbA1c

In den Subgruppenanalysen nach Baseline-HbA1c ergaben sich für die Endpunkte MACE-3 und nicht-tödlicher Schlaganfall p-Werte $<0,05$. Alle weiteren Endpunkte zeigten keinen Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation durch den Baseline-HbA1c-Wert.

Die Subgruppenanalyse von MACE-3 nach Baseline-HbA1c ($p=0,0145$) ergab Effektschätzer von 0,76 (95 %-KI [0,64; 0,90]) für Patienten mit Baseline-HbA1c $<8,5$ % und von 1,14 (95 %-KI [0,86; 1,50]) für Patienten mit Baseline-HbA1c $\geq 8,5$ %. Die 95 %-Konfidenzintervalle für beide Subgruppen überdeckten jeweils den Effektschätzer für die Gesamtpopulation (HR 0,86).

Die Analyse von nicht-tödlichem Schlaganfall nach Baseline-HbA1c ($p=0,0097$) ergab Effektschätzer von 0,93 (95 %-KI [0,66; 1,33]) für Patienten mit Baseline-HbA1c $<8,5$ % und von 2,34 (95 %-KI [1,28; 4,26]) für Patienten mit Baseline-HbA1c $\geq 8,5$ %.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die MACE-3 Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Schlaganfall konkurrierende Risiken darstellten. Beim Endpunkt kardiovaskulärer Tod (HR 0,62 in der Gesamtpopulation), der in erster Linie für den Behandlungsvorteil von Empagliflozin bei MACE-3 verantwortlich war, findet sich keine Interaktion nach Baseline-HbA1c ($p=0,5145$). Empagliflozin senkte daher das Risiko für kardiovaskulären Tod unabhängig vom Baseline-HbA1c. Insgesamt wird aufgrund dieses Überlebensvorteils von einem positiven Nutzen-Risiko-Profil für beide Baseline HbA1c-Kategorien ausgegangen und keine relevante Interaktion angenommen.

Subgruppenanalysen nach geographischer Region

In den Subgruppenanalysen nach geographischer Region ergab sich für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie ein p-Wert $<0,05$ ($p=0,0454$). Die Analyse von neuer oder sich verschlechternder Nephropathie getrennt nach geographischer Region ergab gleichgerichtete Effektschätzer in allen Regionen (Europa: HR 0,61 (95 %-KI [0,50; 0,75]), Nordamerika: HR 0,42 (95 %-KI [0,30; 0,58]), Lateinamerika: HR 0,86 (95 %-KI [0,61; 1,22]), Afrika: HR 0,51 (95 %-KI [0,28; 0,90]), Asien: 0,66 (95 %-KI [0,50; 0,88])). Da alle Effektschätzer $<1,0$ waren, wird ein konsistenter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo unabhängig von der geographischen Region angenommen.

Alle weiteren Endpunkte zeigten keinen Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation durch die geographische Region. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte für alle geographischen Regionen abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach ethnischer Herkunft

In den Subgruppenanalysen nach ethnischer Herkunft ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte für alle ethnischen Gruppen abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Geschlecht

In den Subgruppenanalysen nach Geschlecht ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte für beide Geschlechter abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Diabetesdauer

In den Subgruppenanalysen nach Diabetesdauer ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der Diabetesdauer abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Nierenfunktion (eGFR)

In den Subgruppenanalysen nach Nierenfunktion ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der Nierenfunktion abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Baseline-BMI

In den Subgruppenanalysen nach Baseline-BMI ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig vom BMI abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Baseline-Metformintherapie

In den Subgruppenanalysen nach Baseline-Metformintherapie ergab sich für den Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie ein p-Wert $<0,05$ ($p=0,0112$). Die Effektschätzer waren für beide Subgruppen gleichgerichtet (Patienten mit Baseline-Metformintherapie: HR 0,68 (95 %-KI [0,58; 0,79]), Patienten ohne Baseline-Metformintherapie HR 0,47 (95 %-KI [0,37; 0,59])). Aufgrund des Behandlungsvorteils von Empagliflozin in beiden Subgruppen wird diesen unterschiedlichen Effektschätzern keine weitere Relevanz beigemessen.

Alle weiteren Endpunkte zeigten keinen Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation durch das Vorhandensein einer Baseline-Metformintherapie. Insgesamt wird daher die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der Metformingabe zu Behandlungsbeginn abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Metformin ≥ 1700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie

In den Subgruppenanalysen nach Metformin ≥ 1700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der Metformindosierung zu Behandlungsbeginn abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Baseline-Insulintherapie

In den Subgruppenanalysen nach Baseline-Insulintherapie ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der Insulintherapie zu Behandlungsbeginn abgeleitet.

Subgruppenanalysen nach Baseline-Therapie

In den Subgruppenanalysen nach Baseline-Therapie ergab sich bei keinem der Endpunkte ein Hinweis auf eine eventuelle Effektmodifikation. Daher wird die Gültigkeit der Gesamteffekte unabhängig von der antidiabetischen Baseline-Therapie abgeleitet.

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.

Der Nutzen von Empagliflozin/Metformin in der Therapie des T2DM wurde bereits durch die Zulassungsbehörden bestätigt. Im Modul 4C insgesamt wie auch in der folgenden Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 1245.25 wird daher explizit der Zusatznutzen bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko¹³ gegenüber der ZVT Placebo + SoC betrachtet.

Keiner der Endpunkte lieferte Hinweise auf einen relevanten Unterschied zwischen den Empagliflozin-Einzeldosierungen (10 mg vs. 25 mg). Die weitere Diskussion beschränkt sich

¹³ Definiert als Vorliegen von mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder Herzinsuffizienz.

daher auf die Ergebnisse der Primäranalyse, in der beide Einzeldosierungen zu einer Empagliflozin-Behandlungsgruppe zusammengefasst waren (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.25 (Mortalität und Morbidität)

Endpunkt	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)		Empagliflozin ² vs. Placebo	
	Empa- gliflozin ² (N=4.687)	Placebo (N=2.333)	Hazard Ratio ³ [95 %-KI]	p-Wert ³
Mortalität				
Kardiovaskulärer Tod	172 (3,7)	137 (5,9)	0,62 [0,49; 0,77]	<0,0001
Gesamt mortalität	269 (5,7)	194 (8,3)	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001
Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität)				
MACE-3	490 (10,5)	282 (12,1)	0,86 [0,74; 0,99]	0,0382
MACE-4	599 (12,8)	333 (14,3)	0,89 [0,78; 1,01]	0,0795
Morbidität				
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	213 (4,5)	121 (5,2)	0,87 [0,70; 1,09]	0,2189
Nicht-tödlicher Schlaganfall	150 (3,2)	60 (2,6)	1,24 [0,92; 1,67]	0,1638
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	133 (2,8)	66 (2,8)	0,99 [0,74; 1,34]	0,9706
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	126 (2,7)	95 (4,1)	0,65 [0,50; 0,85]	0,0017
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	577 (14,0)	424 (20,5)	0,62 [0,54; 0,70]	<0,0001
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	525 (12,7)	388 (18,8)	0,61 [0,53; 0,70]	<0,0001
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)				
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events 1: Zielereignis bedeutet das erste Ereignis des jeweiligen Endpunktes wie in Kapitel 4.3.1.3.1 definiert. Alle Analysen basieren auf der <i>treated set</i> -Population (Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.). 2: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg (N=2.345) und Empagliflozin 25 mg (N=2.342). 3: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.				

Tabelle 4-69: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.25 (Sicherheit)

Endpunkt	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)		Empagliflozin ² vs. Placebo Relatives Ratio ³ [95 %-KI]
	Empagliflozin ² (N=4.687)	Placebo (N=2.333)	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	4.230 (90,2)	2.139 (91,7)	0,984 [0,969; >1,000]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1.789 (38,2)	988 (42,3)	0,901 [0,849; 0,957]
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	813 (17,3)	453 (19,4)	0,893 [0,805; 0,991]
Bestätigte hypoglykämische UE	1.303 (27,8)	650 (27,9)	0,998 [0,921; 1,081]
Verminderte Nierenfunktion	246 (5,2)	155 (6,6)	0,790 [0,650; 0,960]
Leberschädigung	168 (3,6)	108 (4,6)	0,774 [0,611; 0,981]
Harnwegsinfektionen	842 (18,0)	423 (18,1)	0,993 [0,893; 1,104]
Genitalinfektionen	301 (6,4)	42 (1,8)	3,567 [2,593; 4,908]
Volumenmangel	239 (5,1)	115 (4,9)	1,034 [0,833; 1,285]
Knochenbrüche	179 (3,8)	91 (3,9)	0,979 [0,765; 1,254]
Maligne Tumore	227 (4,8)	103 (4,4)	1,097 [0,874; 1,377]
Hypersensitivität	339 (7,2)	197 (8,4)	0,857 [0,724; 1,014]
Venoembolische und thrombotische Ereignisse	30 (0,6)	20 (0,9)	0,747 [0,425; 1,312]
Diabetische Ketoazidose	4 (0,1)	1 (<0,1)	1,991 [0,223; 17,804]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)			
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events 1: Zielereignis bedeutet das erste Ereignis des jeweiligen Endpunktes wie in Kapitel 4.3.1.3.1 definiert. Alle Analysen basieren auf der <i>treated set</i> -Population (Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.). 2: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg (N=2.345) und Empagliflozin 25 mg (N=2.342). 3: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.			

Mortalität – kardiovaskulärer Tod und Gesamtüberleben

Empagliflozin senkte das Risiko für kardiovaskulären Tod gegenüber Placebo statistisch signifikant um 38% (HR 0,62; 95 %-KI [0,49; 0,77]). Der Überlebensvorteil mit Empagliflozin spiegelte sich auch im statistisch signifikanten Ergebnis für Gesamtmortalität wider (HR 0,68; 95 %-KI [0,57; 0,82]), es gab es keinen Anstieg von konkurrierenden, nicht-kardiovaskulären Todesursachen. Die über alle Subgruppen hinweg konsistenten Ergebnisse belegen den lebensverlängernden Effekt von Empagliflozin.

Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität) – MACE-3 und MACE-4

Die kombinierten Endpunkte MACE-3 und MACE-4 beinhalteten Zielereignisse aus den Bereichen Mortalität (kardiovaskulärer Tod) und Morbidität (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; bei MACE-4 außerdem Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). In der Analyse des primären Endpunktes MACE-3 zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil mit einer 14-prozentigen Risikoreduktion gegenüber Placebo (HR 0,86; 95 %-KI [0,74; 0,99]). Das Ergebnis für den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4 (HR 0,89; 95 %-KI [0,78; 1,01]) war ähnlich und gleichgerichtet wie das Ergebnis für MACE-3.

Morbidität

Ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo ergab sich in den Überlebenszeitanalysen der Morbiditätsendpunkte:

- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,65; 95 %-KI [0,50; 0,85])
- Neue oder sich verschlechternde Nephropathie (HR 0,61; 95 %-KI [0,53; 0,70])
- Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt (HR 0,62; 95 %-KI [0,54; 0,70]).

Empagliflozin führte damit zu einer 35-prozentigen Risikoreduktion für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Weiterhin hatten Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe einen konsistenten und klinisch relevanten Behandlungsvorteil bei den mikrovaskulären Endpunkten.

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo zeigte sich bei den folgenden Morbiditätsendpunkten:

- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (HR 0,87; 95 %-KI [0,70; 1,09])
- Nicht-tödlicher Schlaganfall (HR 1,24; 95 %-KI [0,92; 1,67])
- Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (HR 0,99; 95 %-KI [0,74; 1,34]).

Subgruppenanalysen

Es wurden insgesamt 120 Subgruppenanalysen durchgeführt, von denen 8 Analysen einen Interaktions-p-Wert $<0,05$ aufzeigten. Dies liegt im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Insbesondere der Überlebensvorteil mit Empagliflozin war konsistent über alle Subgruppen; in den Subgruppenanalysen von kardiovaskulärem Tod und Gesamtmortalität ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale (alle Interaktions-p-Werte $>0,05$). Demzufolge können die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation auf alle Subgruppen übertragen werden.

Evaluation der Sicherheit

Das positive Nutzen-Risiko-Profil von Empagliflozin/Metformin wurde bereits durch die Zulassungsbehörden bestätigt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse in Studie 1245.25 lieferte weitere Evidenz, die die gute Verträglichkeit von Empagliflozin unterstützt. Die gepoolte Empagliflozin-Gruppe hatte eine niedrigere Inzidenzrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo (Empagliflozin: 18,79/100 Pt-Jahre, Placebo: 22,34/100 Pt-Jahre). Konsistent damit waren die Inzidenzraten für Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe (7,09/100 Pt-Jahre) niedriger als in der Placebo-Gruppe (8,26/100 Pt-Jahre).

Die Analyse von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse war im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Empagliflozin. Die gepoolte Empagliflozin-Gruppe hatte eine niedrigere Inzidenzrate für verminderte Nierenfunktion (Empagliflozin: 2,09/100 Pt-Jahre, Placebo: 2,77/100 Pt-Jahre) sowie für Leberschädigung (Empagliflozin: 1,42/100 Pt-Jahre; Placebo: 1,91/100 Pt-Jahre) im Vergleich zu Placebo. Die Inzidenzrate für Genitalinfektionen war höher mit Empagliflozin (Empagliflozin: 2,61/100 Pt-Jahre; Placebo: 0,73/100 Pt-Jahre). Die Inzidenzraten für schwerwiegende Genitalinfektionen waren sehr niedrig und unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Empagliflozin: 0,07/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,05/100 Pt-Jahre). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht bezüglich Harnwegsinfektionen (Empagliflozin: 7,88/100 Pt-Jahre; Placebo: 8,21/100 Pt-Jahre), malignen Tumoren (Empagliflozin: 1,70/100 Pt-Jahre; Placebo: 1,57/100 Pt-Jahre), Knochenbrüchen (Empagliflozin: 1,52/100 Pt-Jahre; Placebo: 1,61/100 Pt-Jahre), Volumenmangel (Empagliflozin: 2,04/100 Pt-Jahre; Placebo: 2,04/100 Pt-Jahre) und diabetischer Ketoazidose (Empagliflozin: 0,03/100 Pt-Jahre; Placebo: 0,02/100 Pt-Jahre).

Gesamtfazit

Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC einen Überlebensvorteil gegenüber

Placebo+SoC zeigen konnte. In der Studienpopulation von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko hatten mit Empagliflozin behandelte Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsvorteil bei Mortalität (kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität), MACE-3 sowie den Morbiditätsendpunkten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt und neue oder sich verschlechternde Nephropathie. Die Ergebnisse waren robust, konsistent über alle Subgruppen und begleitet von einem günstigen Sicherheitsprofil.

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte Studien vorliegen.

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 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte Studien vorliegen.

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 4-76: 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 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte Studien vorliegen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte Studien vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte Studien vorliegen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Nicht zutreffend, da keine hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, da keine hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

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 4-78: 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.

Nicht zutreffend, da keine hier relevante weitere Untersuchungen vorliegen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da keine hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend, da keine hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 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.

Nicht zutreffend, da keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen vorliegen.

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.

Mit der Studie 1245.25 liegt ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin + Standard ofCare (SoC) und der ZVT Placebo+SoC in der Therapie von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulären Risiko vor. Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, bei denen mindestens einer der folgenden Befunde vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz,

Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei der Studie 1245.25 handelt es sich um eine multizentrische (609 Zentren mit über 7.000 Patienten), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Dauer ereignisgesteuert war (mediane Behandlungsdauer: 2,6 Jahre, mediane Beobachtungsdauer: 3,1 Jahre). Die Gesamtbeobachtungsdauer pro Behandlungsgruppe betrug knapp 7000 Jahre; damit liegt Evidenz über mehr als 20.000 Patientenjahre vor (Boehringer Ingelheim 2015b). Nach der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie dem Evidenzgrad Ib (G-BA 2014b).

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Die Studie 1245.25 ist geeignet, den Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin zu bewerten, da alle eingeschlossenen Patienten von dem bereits bestehenden Anwendungsgebiet von Empagliflozin abgedeckt werden. Gemäß den Einschlusskriterien handelt es sich ausschließlich um T2DM-Patienten mit einem Baseline-HbA1c-Wert von ≥ 7 bis ≤ 10 %, d.h. Patienten, die hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle nicht ausreichend eingestellt waren. Der untere Cut-off von 7 % entspricht dem auch in den Zulassungsstudien als Einschlusskriterium verwendeten Grenzwert (EMA 2015; Häring et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014; Roden et al. 2013) und ist somit Bestandteil des Labels. Zusätzlich hatten all diese Patienten mindestens eine mit hohem kardiovaskulärem Risiko einhergehende kardiovaskuläre Begleiterkrankung. Diese Patienten stellen somit eine besondere Subpopulation der Zulassungspopulation dar. Da sich keine relevanten Interaktionen mit dem Merkmalen Baseline-Metformintherapie und Metformin ≥ 1700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ergaben, können die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie auf die Zielpopulation von Empagliflozin/Metformin übertragen werden.

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie sowohl ihres T2DM als auch der jeweiligen kardiovaskulären Begleiterkrankungen (gemäß der gültigen regionalen Leitlinien), die in allen Armen im Studienverlauf angepasst werden konnte (SoC). Zusätzlich erhielten zwei Studienarme Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und der dritte Arm ein entsprechendes Placebo. Zulässig im Rahmen von SoC waren sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien mit allen zugelassenen Antidiabetika außer SGLT-2-Inhibitoren.

In der Studie wurden Patienten also sowohl mit den Therapiekonstellationen behandelt, die vom G-BA als Fragestellungen definiert wurden (Zweifachtherapie, Dreifachtherapie, etc.), als auch mit den jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Effekte von Empagliflozin gegenüber diesen jeweiligen Vergleichstherapien herauszurechnen, ist indes methodisch und inhaltlich nicht sinnvoll. Da die Patienten auf Basis ihrer individuellen Charakteristika behandelt wurden, würde dies zu einer Selektion und somit zum Bruch der Randomisierung führen. Dies wiederum würde eine so große Verzerrung erzeugen, dass die Ergebnisse nicht mehr interpretierbar sind.

Zudem war die Studie 1245.25 von vornherein nicht darauf ausgerichtet, verschiedene anti-diabetische Regime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die glykämische Kontrolle zu vergleichen. Sie wurde vielmehr in Absprache mit den Zulassungsbehörden dazu konzipiert,

die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin zu untersuchen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen zudem, dass die Art der Diabetes-Basismedikation (Monotherapie ohne Insulin, Zwei-/Mehrfachtherapie ohne Insulin, Therapie mit Insulin) keinen Einfluss auf die kardiovaskulären Effekte (z.B. kardiovaskuläre Mortalität) hat. Die Studie 1245.25 ist daher für die Nutzenbewertung der makro- und mikro-vaskulären Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität als hoch relevant zu erachten.

Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie

T2DM ist bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Mikro- und Makro-angiopathien (wie Niereninsuffizienz, Augenerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall) gehören zu den anerkannten direkten Folgeerkrankungen von Diabetes. Die Wahrscheinlichkeit, eine solche zu entwickeln, steigt mit der Erkrankungsdauer und erhöht sich noch weiter für Patienten mit mangelhafter glykämischer Kontrolle. Nicht selten kommen mit dem fortschreitenden Alter der Patienten weitere behandlungsbedürftige Komorbiditäten hinzu. Daraus ergibt sich für einen nicht unerheblichen Teil der T2DM-Patienten ein besonderer Behandlungsbedarf, der sowohl ihrer diabetischen Grunderkrankung als auch ihrem kardiovaskulären Risiko und ihrem Allgemeinzustand Rechnung trägt (BÄK et al. 2013a; BÄK, KBV, AWMF 2013; Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009). Die angemessene Versorgung dieser multimorbiden Patienten kann nicht aus einem einheitlichen Regime bestehen, sondern nur aus einer patientenindividuell abgestimmten Therapie, die bei Bedarf jederzeit den akuten Erfordernissen angepasst werden kann. Da außerdem noch mit keiner antidiabetischen Therapie eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte, kann die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit T2DM und hohem Risiko durch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen nur eine leitlinienkonform individualisierte Therapie gemäß „Standard of Care“ sein (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1.2) (Boehringer Ingelheim 2015a).

Verzerrungspotential / Validität der Endpunkte

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den drei Behandlungsgruppen gewährleistet war. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) bewertete alle mutmaßlichen kardiovaskulären Zielereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären Endpunkt MACE-3 sowie den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Das Verzerrungspotential konnte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (siehe Kapitel 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 Kapitel 4.2.5.2 erläutert wurde. Sie entsprechen

den Anforderungen des G-BA für Langzeitstudien mit harten Endpunkten (G-BA 2010, 2014a). Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (Kapitel 4.3.1.3).

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Bei der Beurteilung der Aussagesicherheit stellt das IQWiG an die Ableitung des Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen. Grundsätzlich kann ein Beleg im Ausnahmefall aus lediglich einer Studie abgeleitet werden, wenn diese Studie zusätzlich zu den generell für einen Beleg geltende Anforderungen weitere Kriterien erfüllt (IQWiG 2015a). Diese sind im Einzelnen das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Zentren, ein niedriger Signifikanzwert für beobachtete Effektschätzer ($p < 0,001$), die interne Konsistenz der Ergebnisse (homogene Effektschätzer in Teilpopulationen) sowie für diese Teilpopulationen das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte. Die genannten Anforderungen werden durch die vorliegende Studie 1245.25 vollständig erfüllt. Somit kann sie als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

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 in Anlehnung an die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA folgende Kategorisierung verwendet (G-BA 2014b):

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.
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.
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.
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.

Entsprechend dieser Klassifikation wurde anhand der in Kapitel 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse für die jeweiligen Endpunkte der Zusatznutzen gegenüber der ZVT Placebo+ SoC in der Population von Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet. Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, bei denen mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die Beurteilung der Aussagesicherheit erfolgte nach den in Kapitel 4.4.1 beschriebenen Kriterien. Die Studie 1245.25 erfüllt die Anforderungen für die Ableitung eines Belegs aus einer Einzelstudie.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf dem Vergleich der Primäranalyse der Studie 1245.25, d.h. der Zusatznutzen der gepoolten Empagliflozin-Gruppe (Dosierungen 10 mg und 25 mg)+SoC gegenüber Placebo+SoC. Dieses Vorgehen ist in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und retrospektiv durch die konsistenten Ergebnisse für Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg ohne relevante dosisabhängige Unterschiede im Vergleich zu Placebo gerechtfertigt. Das Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie 1245.25 wird auf die Zielpopulation von Empagliflozin/Metformin übertragen, da sich keine relevanten Subgruppeneffekte der Merkmale Baseline-Metformintherapie und Metformin ≥ 1700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ergaben.

Tabelle 4-79: Klassifikation des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin und Beurteilung der Aussagesicherheit basierend auf den Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte der Studie 1245.25

Endpunkt	Empagliflozin ¹ vs. Placebo		Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Placebo+SoC
	Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ³	
Mortalität			
Kardiovaskulärer Tod	0,62 [0,49; 0,77]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Gesamtmortalität	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität)			
MACE-3	0,86 [0,74; 0,99]	0,0382	Beträchtlicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MACE-4	0,89 [0,78; 1,01]	0,0795	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,87 [0,70; 1,09]	0,2189	Kein Zusatznutzen belegt
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1,24 [0,92; 1,67]	0,1638	Kein Zusatznutzen belegt
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	0,99 [0,74; 1,34]	0,9706	Kein Zusatznutzen belegt
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,65 [0,50; 0,85]	0,0017	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	0,62 [0,54; 0,70]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	0,61 [0,53; 0,70]	<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit: Beleg
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2015b)			
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; SoC: Standard of Care; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			
1: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg.			
2/3: Hazard Ratio und p-Wert (2-seitig) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-eGFR und geographischer Region.			

Die Klassifikation des Zusatznutzens sowie die Beurteilung der Aussagesicherheit ist für jeden Endpunkt basierend auf den Ergebnissen der Studie 1245.25 in Tabelle 4-79 zusammengefasst und wird im Folgenden diskutiert und begründet.

Mortalität – kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität

Empagliflozin reduzierte statistisch signifikant das Risiko für kardiovaskulären Tod (HR 0,62; 95 %-KI [0,49; 0,77]; NNT 45) und Gesamtmortalität (HR 0,68; 95 %-KI [0,57; 0,82]; NNT 38) gegenüber der ZVT. Das Ausmaß der Vermeidung von Todesfällen, gezeigt durch eine Risikoreduktion von 38% bei kardiovaskulärem Tod und 32 % bei Gesamtmortalität und durch deutlich unter 1 liegende Obergrenzen des 95 %-Konfidenzintervalls mit hoher Ergebnissicherheit belegt, bedeutet jeweils einen erheblichen Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT. Die Aussagesicherheit für diese Ergebnisse wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über alle Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz der beobachteten Effekte.

Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität) – MACE-3 und MACE-4

Die kombinierten Endpunkte MACE-3 und MACE-4 beinhalteten gemäß den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA Zielereignisse aus den Bereichen Überleben (kardiovaskulärer Tod) und schwerwiegende Symptome (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; MACE-4 außerdem Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). In der Analyse von MACE-3 zeigte Empagliflozin eine statistisch signifikante, 14-prozentige Risikoreduktion gegenüber Placebo (HR 0,86; 95 %-KI [0,74; 0,99]; NNT 63). Daraus abgeleitet ergibt sich eine patientenrelevante Verringerung von schwerwiegenden Symptomen oder Tod und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT. Die Wahrscheinlichkeit für dieses Ergebnis wird als Hinweis eingestuft. Für MACE-4 (HR 0,89; 95 %-KI [0,78; 1,01]) ergab der Vergleich Empagliflozin vs. Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis, weshalb kein Zusatznutzen bzgl. MACE-4 abgeleitet wird.

Morbidität

Empagliflozin führte zu einer statistisch signifikanten 35-prozentigen Risikoreduktion für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,65; 95 %-KI [0,50; 0,85]; NNT 71). Das Ergebnis bedeutet eine patientenrelevante Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms unter Empagliflozin und hat eine hohe Ergebnissicherheit, belegt durch die deutlich unter 1 liegende Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls. Es wird daher ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effektes.

Einen konsistenten und statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zeigte Empagliflozin beim kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (HR 0,62; 95 %-KI [0,54; 0,70]; NNT 15) und beim Endpunkt neue oder sich verschlechternde Nephropathie (HR 0,61; 95 %-KI [0,53; 0,70]; NNT 16). Mit einer nahezu 40-prozentigen Risikoreduktion bei beiden Endpunkten bedeutet das Ergebnis eine patientenrelevante Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms unter Empagliflozin. Der beobachtete Effekt hat eine hohe Ergebnissicherheit, belegt durch deutlich unter 1 liegende Obergrenzen der 95 %-Konfidenzintervalle. Es wird daher für

beide Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der ZVT abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effektes.

Bei den Endpunkten nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich von Empagliflozin (einzelne Dosierungen und gepoolt) gegenüber Placebo. Für diese drei Endpunkte ist daher kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen (UE) in der gepoolten Empagliflozin+SoC- und der Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar. Genitalinfektionen traten unter Empagliflozin häufiger auf als unter Placebo. Sie 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, sind mit Standardtherapie behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Absetzen der Studienmedikation (Boehringer Ingelheim 2013a; Matthaei 2013). Die Inzidenzraten für schwerwiegende Genitalinfektionen waren sehr niedrig und unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Empagliflozin: 0,07/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,05/100 Pt-Jahre). Bei wenigen Patienten führten die Genitalinfektionen zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation (Inzidenzraten Empagliflozin: 0,27/100 Pt-Jahre, Placebo: 0,03/100 Pt-Jahre).

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE war unter Empagliflozin signifikant geringer als unter Placebo.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte ähnliche Inzidenzraten in der Empagliflozin-Gruppe und in der Placebo-Gruppe für Harnwegsinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse und diabetische Ketoazidose. Der Anteil an Patienten mit bestätigten Hypoglykämien war ebenfalls in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die 95 %-Konfidenzintervalle der jeweiligen Odds Ratios und relativen Risiken überdeckten ein Odds Ratio bzw. relatives Risiko von 1.

Der Anteil der Patienten mit UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Die Darstellung nach Empagliflozin-Einzeldosierungen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg.

Abschließende Bewertung des Zusatznutzens

Abgeleitet von den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 ergibt sich für das Kollektiv der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein erheblicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Empagliflozin/Metformin+SoC gegenüber der ZVT Placebo+SoC. Die Aussagesicherheit wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit der Risikoreduktion bei klinisch besonders relevanten Endpunkten und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz der beobachteten Effekte.

Der erhebliche Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin wird insbesondere begründet durch den statistisch signifikanten, patientenrelevanten und über Subgruppenmerkmale hinweg konsistenten Mortalitätsbenefit gegenüber der ZVT. Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo+SoC zeigen konnte. Die unmittelbare klinische Relevanz für den deutschen Versorgungsalltag ergibt sich aus dem Design der Studie, das eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie (Standard of Care) des T2DM und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen für alle Patienten vorschrieb, so dass die positiven Effekte von Empagliflozin vor dem Hintergrund einer individualisierten Behandlung erzielt wurden. Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen (UE) unter Empagliflozin vergleichbar mit Placebo. Der Anteil der Patienten mit SUE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung war unter Empagliflozin sogar signifikant geringer als unter Placebo.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten Studien oder hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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.

Zur Darstellung des Nutzens und des Zusatznutzens einer Behandlung mit Empagliflozin bezüglich der Verhinderung mikrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM werden unter anderem die folgenden Zielgrößen verwendet:

- Neues Auftreten einer Makroalbuminurie,
- Verdoppelung des Serumkreatininspiegels begleitet von einem eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m².

Diese mikrovaskulären Zielgrößen ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele und werden als valide Surrogatendpunkte berücksichtigt. In Übereinstimmung mit

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

der geltenden Expertenmeinung erachtet Boehringer Ingelheim die genannten Endpunkte als direkt patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Neues Auftreten einer Makroalbuminurie

In diesem Dossier wird das Auftreten einer Makroalbuminurie in seiner Funktion als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Nephropathie verwendet.

Die Makroalbuminurie ist mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ein Maß für die Funktionalität der Nieren und wird von der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) in ihrer Leitlinie „Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ zur Risikoabschätzung für die weitere Prognose der Niereninsuffizienz sowie zur Einschätzung von kardiovaskulären Risiken herangezogen (KDIGO 2013). Eine chronische Niereninsuffizienz liegt vor, wenn z.B. die GFR <60 ml/min/1,73m² beträgt oder eine Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg Albumin/g Kreatinin) vorliegt (Chadban et al. 2010; Rodbard et al. 2007). Auch das IQWiG verweist im Abschlussbericht zur Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie auf die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung von Protein im Urin, insbesondere von Albumin, und auf deren Bedeutung als prognostischer Marker für eine Verschlechterung der Nierenfunktion (IQWiG 2015b). Zwei systematische Reviews mit Meta-Analysen bestätigen die Bedeutung einer Albuminurie für das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko (Lee et al. 2010; Toyama et al. 2013). Bei einer Mikro- oder Makroalbuminurie sind die Risiken für kardiovaskuläre Mortalität, renale Ereignisse und Gesamtmortalität jeweils signifikant erhöht (Tabelle 4-F).

Tabelle 4-F: Einfluss von Makro- und Mikroalbuminurie auf Morbidität und Mortalität von T2DM-Patienten

	Mikroalbuminurie (relatives Risiko vs. Normo- albuminurie; 95 %-KI)	Makroalbuminurie (relatives Risiko vs. Normo- albuminurie; 95 %-KI)
kardiovaskuläre Mortalität	1,76 [1,38; 2,25]	2,96 [2,44; 3,60]
renale Ereignisse	3,21 [2,05; 5,02]	11,63 [5,68; 23,83]
Gesamtmortalität	1,60 [1,42; 1,81]	2,64 [2,13; 3,27]
Quelle: (Toyama et al. 2013)		
KI: Konfidenzintervall		

Obwohl im IQWiG-Abschlussbericht darauf verwiesen wird, dass die erhöhte Proteinausscheidung allein nicht einer diabetischen Nephropathie entspricht, zeigte sich in einer finnischen Studie mit 10-jähriger Beobachtungszeit, dass die Gesamtmortalität bei Vorhandensein einer Mikroalbuminurie 2,7-fach, bei Makroalbuminurie 9,2-fach und bei terminaler Niereninsuffizienz 18,3-fach höher war als bei Normoalbuminurie (Groop et al. 2009). Lee et al. bewerteten sieben klinische Studien mittels eines systematischen Reviews und einer Meta-Analyse und identifizierten ein höheres Schlaganfallrisiko für Makroalbuminurie (RR: 2,65;

95 %-KI [2,25; 3,14]) im Vergleich zu Mikroalbuminurie (RR: 1,58; 95 %-KI [1,39; 1,80]) (Lee et al. 2010).

Verdoppelung des Serumkreatininspiegels begleitet von einem eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m²

In diesem Dossier wird die Verdoppelung des Serumkreatininspiegels gemeinsam mit der glomerulären Filtrationsrate (gemessen als eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m²) in seiner Funktion als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt Neue oder sich verschlechternde Nephropathie verwendet.

Bei den Auswirkungen des DM auf die Nieren handelt es sich um die häufigsten und gefährlichsten mikrovaskulären Komplikationen dieses Krankheitsbildes. Die diabetische Nephropathie betrifft 30 bis 40 % der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker in der westlichen Welt (Rüster und Wolf 2015). Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie im fortgeschrittenen Stadium *„mindert die Lebensqualität der Betroffenen enorm und bringt weitere Probleme in den verschiedenen Versorgungsbereichen mit sich“* (BÄK et al. 2010).

Die glomeruläre Filtrationsrate ist die wichtigste Größe für die Abschätzung der Nierenfunktion. Als Spiegel der Nierenfiltrationsleistung hat sie einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, deren Morbidität und Mortalität und ist somit als wichtiger patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (BÄK et al. 2010; Matsushita et al. 2010). Sie wird im klinischen Alltag über die Serum-Kreatinin-Clearance sowie weitere Faktoren wie Gewicht, Alter und Geschlecht ermittelt. Im vorliegenden Dossier wurde die MDRD-Formel (Modifikation of Diet in Renal Disease) zur Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) verwendet. Die eGFR hat klinische Relevanz mittels definierter Schwellenwerte, welche über weitere Therapiemaßnahmen (z.B. Dialysenotwendigkeit) entscheiden. Dies geht auch aus der NVL zu Nephropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter hervor, die eine *„(...) eGFR < 45 ml/min/1,73 m² zur Diagnostik der zugrundeliegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen (...)“* vorsieht (BÄK et al. 2010). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zeigte sich, dass Informationen über die eGFR und den Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin einen großen Wert bei der Stratifizierung des renalen Risikos haben (Clase et al. 2011).

Darüber hinaus zeigten mehrere Studien, dass der eGFR-Wert auch als Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres und Gesamtmortalitätsrisiko dienen kann. In einer kollaborativen Metaanalyse allgemeiner Kohortenstudien von Matsushita et al. wurde ein Zusammenhang zwischen eGFR und Albuminurie mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität bereits für eine eGFR $< 75 - 105$ ml/min/1,73 m² nachgewiesen (Matsushita et al. 2010). Es konnte auch gezeigt werden, dass eine eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² mit einer Erhöhung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist und somit als Prädiktor dieser Ereignisse geeignet ist (Matsushita et al. 2010).

In Bezug auf die Verdopplung des Serumkreatininspiegels wurde bei der Auswertung der UKPDS-Studie bei einem erhöhten Plasmakreatininwert eine Gesamtmortalität von 19,2 % (95 % KI: 14,0 – 24,4 %) beobachtet gegenüber 1,4 % bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion bzw. eine kardiovaskuläre Mortalität von 12,1 % gegenüber 0,7 % bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion (Adler et al. 2003).

Aus den vorgenannten Gründen stellt die Verdoppelung des Serumkreatininspiegels begleitet von einem eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m² einen validen kombinierten Surrogatendpunkt für die diabetische Nephropathie dar. Es handelt sich somit um einen patientenrelevanten mikrovaskulären Endpunkt.

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 4-81: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikationen
1245.25	(Boehringer Ingelheim 2015b)	Clinialtrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015) EU-CTR (EU-CTR 2010) WHO (WHO ICTRP 2012, 2015)	(Zinman et al. 2015)

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. Adler A. I., Stevens R. J., Manley S. E., Bilous R. W., Cull C. A. und Holman R. R. 2003. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. *Kidney International* 63 (1), S. 225–232.
2. BÄK, KBV und AWMF 2010. *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 5*. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

3. BÄK, KBV und AWMF 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Version 1*. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
4. BÄK, KBV und AWMF 2013b. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.07.2015.
5. BÄK, KBV, AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (1. Auflage, Version 7) (Gültigkeit abgelaufen)*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>, abgerufen am: 10.12.2015.
6. Boehringer Ingelheim 2013a. *CTD - Summary of Clinical Safety Document number: U13-1121-01. Data on file*.
7. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienprotokoll Studie 1245.25 Document number: U10-3290-05. Data on file*.
8. Boehringer Ingelheim 2015a. *Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-108 Empagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*,
9. Boehringer Ingelheim 2015b. *b1: Studienbericht Studie 1245.25 Document Number: c02695839-01. Data on file; b2: Reimbursement Analysen Teil I Studie 1245.25. Data on file, für MACE-3, MACE-4, Kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt und Neue oder sich verschlechternde Nephropathie, jeweils incl. Subgruppenanalysen; b3: Reimbursement Analysen Teil II Studie 1245.25. Data on file, für Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Data on file*.
10. Boehringer Ingelheim 2015c. *Reimbursement Statistical Analysis Plan (RSAP) der Studie 1245.25. Data on File*.
11. Chadban S., Howell M., Twigg S. et al. 2010. *Assessment of kidney function in type 2 diabetes*. Nephrology 15 (Issue Supplement s1), S. 146–161.
12. Clase C. M., Gao P., Tobe S. W. et al. 2011. *Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study*. Annals of Internal Medicine 154 (5), S. 310–318.
13. Clinicaltrials.gov 2015. *BI 10773 Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: 1245.25; NCT01131676*. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=1245.25&rank=1>, abgerufen am: 16.12.2015.
14. Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK): [Gültigkeit abgelaufen]*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-

- 003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschchlusskrankheit_PAVK_abgelaufen_01.pdf, abgerufen am: 10.12.2015.
15. EMA 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf, abgerufen am: 19.01.2016.
16. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf, abgerufen am: 23.12.2015.
17. EU-CTR 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 type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk.*: 1245.25; *EUCTR2009-016178-33*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016178-33/NL>, abgerufen am: 16.12.2015.
18. FDA 2008. *Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes*. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>, abgerufen am: 20.05.2015.
19. G-BA 2010. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf, abgerufen am: 31.07.2013.
20. G-BA 2014a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid): Vom 23. Januar 2014*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf, abgerufen am: 07.01.2016.
21. G-BA 2014b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 23.04.2015.
22. Groop P.-H., Thomas M. C., Moran J. L. et al. 2009. *The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes*. *Diabetes* 58 (7), S. 1651–1658.
23. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2013. *Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes: a 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Diabetes Care* 36 (11), S. 3396–3404.
24. 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.
25. IQWiG 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinanaloge 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.
26. 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.
27. IQWiG 2012. *A12-11 - Linagliptin - Kurzfassung Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Kurzfassung_Erneute%20Nutzenbewertung_%C3%82%C2%A735a_Absatz_5b_SGB_V.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
28. IQWiG 2013. *Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEwQFjAD&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FA12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf&ei=VBR-U7WcPOyX0AWN5YCAAg&usq=AFQjCNEAQWDC36xseMnb41ySovOEKhs-jQ&sig2=C18Rvxzbz7kDOQjCa_qMPkA&bvm=bv.67229260,d.d2k, abgerufen am: 05.06.2014.
29. IQWiG 2014. *Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A14-36. IQWiG-Berichte - Nr. 268*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 26.05.2015.
30. IQWiG 2015a. *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.
31. IQWiG 2015b. *Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus: Abschlussbericht*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/D13-01_Abschlussbericht_Proteomanalyse-zur-Erkennung-einer-DNP.pdf/download/1, abgerufen am: 21.12.2015.
32. KDIGO 2013. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements 3 (1), S. 1–163.
33. Lee M., Saver J. L., Chang K.-H. und Ovbiagele B. 2010. *Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis*. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 30 (5), S. 464–469.
34. Matsushita K., van der Velde, Marije, Astor B. C. et al. 2010. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts*. Lancet 375 (9731), S. 2073–2081.
35. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes*. Thieme Drug Report 2013 (15), S. 4–14.
36. 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.

37. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. 2014. *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*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2 (9), S. 691–700.
38. Rodbard H. W., Blonde L., Braithwaite S. S. et al. 2007. *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus: AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force*. *Endocrine Practice* 13 (1), S. 1–68.
39. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. 2013. *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 1 (3), S. 208–219.
40. Rüster C. und Wolf G. 2015. *Prävention der diabetischen Nephropathie*. *Deutsches Ärzteblatt* 112 (17), S. 4–9.
41. 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.
42. Toyama T., Furuichi K., Ninomiya T. et al. 2013. *The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis*. *PloS one* 8 (8), S. e71810.
43. 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*. 1245.25. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL>, abgerufen am: 16.12.2015.
44. WHO ICTRP 2015. *BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: SLCTR/2011/008*. 1245.25. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR%2F2011%2F008>, abgerufen am: 16.12.2015.
45. 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.
46. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: Epub ahead of print*. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720#t=article>, abgerufen am: 27.10.2015.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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 4-82: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

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- <i>Strategy minimizing Difference between Sensitivity and Specificity</i> (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	(cardiovascular outcome* or cardio*).af.	2022812
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1170574
12	4 and 9 and 10 and 11	78
13	remove duplicates from 12	77

Tabelle 4-83: Suchstrategie für RCTs 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- <i>Strategy minimizing Difference between Sensitivity and Specificity</i> (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.rm.	0
8	5 or 6 or 7	186
9	(cardiovascular outcome* or cardio*).af.	1184507
10	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	697510
11	4 and 8 and 9 and 10	12
12	remove duplicates from 11	12

Tabelle 4-84: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of 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	(cardiovascular outcome* or cardio*).af.	63341
9	4 and 7 and 8	13
10	remove duplicates from 9	12

Tabelle 4-85: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Database of 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	(cardiovascular outcome* or cardio*).af.	3002
6	1 and 4 and 5	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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](http://www.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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 wurde ein Dokument im Volltext gesichtet und als relevant befunden (Abbildung 4-1). Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 Studie 1245.25 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossene Studie 1245.25 konnte in vier Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 127 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. 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: NCT01257334 / 99050*. Studiennummer des Sponsors: 1245.23. Taipei Medical University WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257334>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

2. 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: E1.

3. 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: E1.

4. 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: E1.

5. 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: E1.

6. 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: E1.

7. 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: E1.

8. 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.

9. 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: E1.

10. 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: E1.

11. 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.

12. Clinicaltrials.gov 2014. *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: NCT01159600 / 2009-016258-41*. Studiennummer des Sponsors: 1245.23. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159600>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

13. 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: E1.

14. 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: E1.

15. 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: E1.

16. 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: E1.

17. 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: E1.

18. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01289990 / 2010-022718-17*. Studiennummer des Sponsors: 1245.31. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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: E1.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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: E1.

27. 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: E1.

28. Clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01167881 / 2009-016244-39*. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

29. 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.

30. 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: Studie noch nicht abgeschlossen.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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: E1.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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: E1.

39. 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: E1.

40. EU-Clinical Trials Register 2010. *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 dia.: 2009-016244-39*. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

41. 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: E1.

42. 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.

43. 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: E1.

44. 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: E1.

45. 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.

46. 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: E1.

47. 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 24 weeks in patients with type 2.: 2009-016258-41.* Studiennummer des Sponsors: 1245.23. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

48. 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: E1.

49. 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: E1.

50. 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 Ελλάς ΑΕ (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

51. EU-Clinical Trials Register 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 (.: 2010-022718-17.* Studiennummer des Sponsors: 1245.31. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

52. 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: E1.

53. 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: E1.

54. 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: E1.

55. 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.

56. 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: E1.

57. 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.

58. 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.

59. 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. Unifarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

60. 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: E1.

61. 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.

62. 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.

63. 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: E1.

64. 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: E1.

65. 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: E1.

66. 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: 2009-016258-41.* Studiennummer des Sponsors: 1245.23. 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 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: E1.

68. 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: 2010-022718-17.* Studiennummer des Sponsors: 1245.31. 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.

69. 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: E1.

70. 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: E1.

71. 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: E1.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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 mg or 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control after 16 weeks of treatment with empagliflozin 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: E1.

76. 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: E1.

77. 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.

78. 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.

79. 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: E1.

80. 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: E1.

81. 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: E1.

82. 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: E1.

83. 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: EUCTR2009-016258-41-DE*. Studiennummer des Sponsors: 1245.23. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

84. 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: E1.

85. 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: E1.

86. 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.

87. 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: E1.

88. 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: E1.

89. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in 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: E1.

90. WHO ICTRP 2013. *Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes: EUCTR2010-022718-17-DE*. Studiennummer des Sponsors: 1245.31. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

91. 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: E1.

92. 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: E1.

93. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naïve 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.

94. 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: E1.

95. 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: E1.

96. WHO ICTRP 2015. *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: EUCTR2009-016244-39-NL*. Studiennummer des Sponsors: 1245.28. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

97. 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. Unifarma L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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: E1.

104. 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: E1.

105. 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.

106. 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.

107. 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: E1.

108. 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: E1.

109. 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: Studie noch nicht abgeschlossen.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. WHO ICTRP 2015. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea: NCT01257334*. Studiennummer des Sponsors: 1245.23. Taipei Medical University WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257334>, abgerufen am: 16.12.2015.

Ausschlussgrund: E1.

117. 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: E1.

118. 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.

119. 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: E1.

120. 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: E1.

121. 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: E1.

122. 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.

123. 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.

124. 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: E1.

125. 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: E1.

126. 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.

127. 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: E1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit der beiden gepoolten Empagliflozin-Dosierungen (10 mg/Tag und 25 mg/Tag) im Vergleich mit Placebo im Hinblick auf das erste Auftreten eines durch Adjudizierung bestätigten Ereignisses des primären kombinierten Endpunkts Major Adverse Cardiovascular Event-3 (MACE-3) bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu zeigen. Der kombinierte Endpunkt MACE-3 umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Schlaganfall und nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Diesem Ziel dient auch die Analyse des zentralen sekundären Endpunkts Major Adverse Cardiovascular Event-4 (MACE-4), welcher kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Schlaganfall, nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris umfasst. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte entweder als Monotherapie oder als Zusatztherapie zur bestehenden Medikation (Standard of Care) mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei T2DM-Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle. Zudem wurden im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von 10 mg und 25 mg Empagliflozin überprüft. Es erfolgte keine Stratifizierung in Bezug auf die Hintergrundbehandlung. Im Rahmen eines hierarchischen Testverfahrens wurden die folgenden Hypothesen für das Treated Set (TS) getestet: 1. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 2. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses 3. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 4. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es vier globale Protokolländerungen, die jeweils zu Protokollrevisionen führten, und neun lokale Änderungen (in den Ländern Kanada, Frankreich, Japan, Indien, Peru, Portugal und Südafrika). Die Protokolländerungen beinhalten die Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Messzeitpunkte, der statistischen Analysen und Zwischenanalysen sowie die Spezifizierung der Endpunkte. Außerdem wurde die Nachbeobachtungsphase auf 30 Tage verlängert. Zu den detaillierten Änderungen sei auf den Studienbericht verwiesen (Boehringer Ingelheim 2015b).
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Patienten mit T2DM-Diagnose vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Männliche und weibliche Patienten mit Diät und Bewegung, die vor Studienbeginn keine medikamentöse Therapie erhielten oder mit einer beliebigen antidiabetischen Therapie vorbehandelt waren (für Japan ohne Pioglitazon). Die antidiabetische Therapie musste vor der Randomisierung für mindestens 12 Wochen unverändert gewesen sein. Wenn Insulin Bestandteil der Hintergrundtherapie war, durfte dessen Tagesdosis in den 12 Wochen vor Randomisierung um nicht mehr als 10 % vom Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung abweichen. • HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % bei Patienten mit bestehender Hintergrundtherapie oder HbA1c von $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ % für therapienaive Patienten beim Screening (Visite 1) • Alter ≥ 18 Jahre (Japan: ≥ 20 Jahre; Indien: ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre) • BMI ≤ 45 kg/m² beim Screening (Visite 1) • Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung beim Screening (Visite Unterzeichnete, datierte, schriftliche Einwilligung musste vor der Visite 1 (Screening)-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung lokal gültigen Gesetzgebung ist. • Zusätzlich zu den genannten Kriterien mussten die Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, d.h. sie mussten mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: - Bestätigter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens zwei Monate vor der schriftlichen Einwilligung) - Nachweis einer koronaren Mehrgefäßerkrankung in mindestens zwei großen Koronararterien, unabhängig vom Revaskularisierungsstatus, d. h. a) Bestehen einer signifikanten Stenose in mindestens zwei großen Koronararterien (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers um mindestens 50 % mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie) b) oder eine vorhergehende Revaskularisierung (perkutane transluminale Koronarangioplastie mit oder ohne Setzen eines Stents oder Legen eines Koronararterien-Bypasses) in mindestens zwei großen Koronararterien vor mindestens zwei Monaten c) oder die Kombination einer vorhergehenden Revaskularisierung einer großen Koronararterie vor mindestens zwei Monaten (perkutane transluminale Koronarangioplastie mit oder ohne Setzen eines Stents oder Legen eines Koronararterien-Bypasses) und das Vorliegen einer signifikanten Stenose in einer weiteren großen Koronararterie (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers um mindestens 50 % mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie). Anmerkung: Dabei wird eine den Hauptstamm der linken Koronararterie betreffende Erkrankung als Erkrankung von zwei Gefäßen, d. h. als koronare Mehrgefäßerkrankung, betrachtet. - Nachweis der Erkrankung eines Gefäßes der Koronararterien mit a) Bestehen einer signifikanten Stenose in einer Koronararterie (Nachweis einer Einengung des Lumendurchmessers

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um mindestens 50 % mit bildgebenden Verfahren) bei Patienten, die nachfolgend nicht erfolgreich revaskularisiert wurden (gemessen mit Hilfe einer Koronarangiografie oder einer Mehrschichten-Computertomografie-Angiografie) b) und mindestens eine der folgenden Bedingungen (entweder i oder ii): - ein positiver nicht-invasiver Stresstest, bestätigt durch - o Positiven Belastungstest bei Patienten ohne einen kompletten Linksschenkelblock, Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder einem durch einen Schrittmacher unterstützten ventrikulären Rhythmus oder - o Positive Stressechokardiographie, die abnormale regionale systolische Herzwandbewegungen zeigt, oder - o Positiven szintigraphischen Test, der eine stressinduzierte Ischämie zeigt, d. h. die Entwicklung von transienten Störungen der Perfusion während der Myokardszintigraphie - oder Patienten mit einer dokumentierten Diagnose einer instabilen Angina pectoris, die innerhalb von zwölf Monaten vor der Studie aus dem Krankenhaus entlassen wurden - Letzte Episode einer instabilen Angina pectoris mit Nachweis einer Mehrgefäß- oder Einzelgefäß-Erkrankung (wie oben beschrieben) mindestens zwei Monate vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligung - Ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte (mindestens zwei Monate vor der Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligung) - Bestehen einer peripheren arteriellen Gefäßerkrankung (symptomatisch oder asymptomatisch), die durch zumindest eines der folgenden Ereignisse dokumentiert ist: frühere Angioplastie einer Gliedmaße, Stent oder Bypass-Operation, frühere Gliedmaßen- oder Fußamputation aufgrund von Minderperfusion, angiografischer Nachweis einer signifikanten (>50 %) Stenose einer peripheren Arterie in mindestens einer Gliedmaße, Nachweis einer signifikanten (>50 % oder als hämodynamisch signifikant bezeichnet) Stenose einer peripheren Arterie in mindestens einer Gliedmaße mit einem nicht-invasiven Verfahren; oder Knöchel-Arm-Index von <0,9 in mindestens einer Gliedmaße. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Während der Run-in-Phase mit Placebo unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach nächtlichem Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung, die nicht am gleichen Tag stattfand • Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert als Serumspiegel der SGOT, SGPT oder alkalischen Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs beim Screening oder während der Run-in-Phase • Geplante Herzoperation oder Angioplastie in den letzten drei Monaten • Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min (schwere Nierenfunktionseinschränkung, durch MDRD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Formel ermittelt), beim Screening oder während der Run-in-Phase • Bariatrischer Eingriff innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Operationen, die eine chronische Malabsorption hervorrufen können • Blutbildstörungen oder jegliche Erkrankung, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursacht (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) und/oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Kontraindikation hinsichtlich Hintergrundtherapie gemäß der lokalen Fachinformation • Behandlung mit Anti-Adipositas-Medikamenten drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen zum Zeitpunkt des Screenings, die zu einem instabilen Körpergewicht führen • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung sowie jegliche andere unkontrollierte endokrine Störung, außer T2DM • Frauen in der Prämenopause (letzte Menstruation vor bis zu einem Jahr vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung), die stillend, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen und die nicht zu regelmäßigen Schwangerschaftstests während der Studie bereit sind. Anerkannte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, Applikation von Kontrazeptiva über Pflaster (transdermal), intrauterine Pessare/Systeme, orale Einnahme, implantierte Präparate oder Injektion, sexuelle Abstinenz (soweit durch die lokalen Behörden zugelassen), Methode der Doppelbarriere und Vasektomie des Partners. • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung, sofern die Möglichkeit einer Interferenz mit der Studienteilnahme bestand oder jeder andere anhaltende Zustand, der zu einer verminderten Compliance bezüglich Studienteilnahme oder Medikationseinnahme führt. • Einnahme einer Studienmedikation im Rahmen einer anderen Studie oder Teilnahme an einer anderen Studie (Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase) innerhalb der letzten 30 Tage vor der Einnahme der Studienmedikation in dieser Studie. • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Studienteilnahme gefährden könnte (für Kanada: dies beinhaltet eine akute oder innerhalb von zwei Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligung bestehende urogenitale Infektion). • Akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) innerhalb von zwei Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung Für Südafrika: unkontrollierte Hypertonie (Patienten mit einem Blutdruck von >160/100 mmHg beim Screening)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																							
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 607 Studienzentren in 42 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Hong Kong, Ungarn, Indien, Indonesien, Israel, Italien, Japan, Korea, Malaysia, Mexico, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Südafrika, Spanien, Sri Lanka, Taiwan, Thailand, Ukraine, UK und die USA) 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.	Offene Placebo-Run-in-Phase für zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 104 bis 242 Wochen. Die Hintergrundmedikation musste für die ersten zwölf Wochen nach Randomisierung unverändert bleiben, es sei denn eine Veränderung war medizinisch notwendig. Rescue-Medikation konnte verordnet werden, falls notwendig. Nach Woche 12 waren Anpassungen der Hintergrundmedikation im Ermessen des Arztes möglich. Behandlung mit Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. Zusätzlich Einnahme einer Placebo-Tablette zum gleichen Zeitpunkt bei jedem der drei Behandlungsarme (Double-Dummy-Design).																																							
6	Zielkriterien																																								
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>-3 (Screening)</td><td>-21±7</td></tr> <tr> <td>2</td><td>-2 (Placebo-Run-in)</td><td>-14±7</td></tr> <tr> <td>3</td><td></td><td>1</td></tr> <tr> <td>4</td><td>4</td><td>28±7</td></tr> <tr> <td>5</td><td>8</td><td>56±7</td></tr> <tr> <td>6</td><td>12</td><td>84±7</td></tr> <tr> <td>7</td><td>16</td><td>112±7</td></tr> <tr> <td>8</td><td>28</td><td>196±7</td></tr> <tr> <td>9</td><td>40</td><td>280±7</td></tr> <tr> <td>10</td><td>52</td><td>364±7</td></tr> <tr> <td>(...)</td><td>Alle 14 Wochen nach Visite 10 bis zur letzten Visite</td><td></td></tr> <tr> <td>Letzte Visite</td><td>Visite zum Studienende (Beginn Follow-up)</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung	1	-3 (Screening)	-21±7	2	-2 (Placebo-Run-in)	-14±7	3		1	4	4	28±7	5	8	56±7	6	12	84±7	7	16	112±7	8	28	196±7	9	40	280±7	10	52	364±7	(...)	Alle 14 Wochen nach Visite 10 bis zur letzten Visite		Letzte Visite	Visite zum Studienende (Beginn Follow-up)	
Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung																																							
1	-3 (Screening)	-21±7																																							
2	-2 (Placebo-Run-in)	-14±7																																							
3		1																																							
4	4	28±7																																							
5	8	56±7																																							
6	12	84±7																																							
7	16	112±7																																							
8	28	196±7																																							
9	40	280±7																																							
10	52	364±7																																							
(...)	Alle 14 Wochen nach Visite 10 bis zur letzten Visite																																								
Letzte Visite	Visite zum Studienende (Beginn Follow-up)																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Follow-up-Untersuchung	30 Tage nach letzter Visite		<u>Primärer Endpunkt</u> Zeit bis zum ersten adjudizierten Auftreten eines der drei Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (MACE-3): kardiovaskulärer Tod (inklusive tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Myokardinfarkt (exklusive stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall <u>Zentraler sekundärer Endpunkt</u> Zeit bis zum ersten adjudizierten Auftreten eines der vier Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts (MACE-4): kardiovaskulärer Tod (inkl. tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von • Stiller Myokardinfarkt (festgestellt mit Hilfe des EKGs anhand der Q- und R-Zacken und Ableitungen) • Hospitalisierung aufgrund adjudizierter Herzinsuffizienz • Neuauftreten einer Albuminurie, definiert als Albumin/Kreatinin-Quotient (UACR) ≥ 30 mg/g • Neuauftreten einer Makroalbuminurie, definiert als UACR > 300 mg/g • Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt, definiert als - Beginn einer Netzhaut-Photokoagulation - Glaskörper-Blutung - Diabetes-bedingte Blindheit oder - Neuauftretende oder sich verschlechternde Nephropathie, definiert als: a) Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder b) Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels zusammen mit einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² oder c) Beginn einer durchgehenden renalen Ersatztherapie oder d) Tod aufgrund renalen Erkrankung <u>Weitere kardiovaskuläre Endpunkte:</u> Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von • Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt) • Gesamtmortalität • Myokardinfarkt (tödlich/nicht-tödlich) • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Koronare Revaskularisierung • Schlaganfall (tödlich/nicht-tödlich) • Nicht-tödlicher Schlaganfall • TIA • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (außer Schlaganfall) • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod durch Herzinsuffizienz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Und zusätzlich: • Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stiller Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall • Vom Studienuntersucher berichteter kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall • Herzinsuffizienz (basierend auf der engen standardisierten MedDRA-Abfragedefinition von Herzinsuffizienz) • Schwere Herzinsuffizienz (basierend auf der engen standardisierten MedDRA-Abfragedefinition von Herzinsuffizienz) <u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Änderung des HbA1c-Werts von Baseline zu Woche 12, 28, 40, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 und 206 • Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Baseline zu Woche 4, 12, 28, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 und 206 • Änderung des Gewichts von Baseline zu Woche 12, 28, 52, 108, 164 und 220 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline zu Woche 12, 28, 52, 108, 164 und 220 • Änderung des Blutdrucks von Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 und 206 • In der Subgruppe der Patienten des Treated Set (TS) mit einem DBP ≥ 90 mmHg und der Subgruppe mit Patienten des TS mit einem SBP ≥ 140 mmHg und/oder einem DBP ≥ 90 mmHg wurden zusätzlich die Veränderungen des SBP und des DBP untersucht (von Baseline zu jeder geplanten Woche; von Baseline zur Follow-up-Untersuchung; vom letzten Wert unter Therapie zur Follow-up-Untersuchung; und von Baseline zum letzten Wert unter Therapie). • In der Subgruppe der Patienten des TS mit einem DBP ≥ 90 mmHg wurden folgende Endpunkte zusätzlich analysiert: - Auftreten einer DBP-Reduktion von ≥ 2 mmHg von Baseline zur Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 - Auftreten eines DBP < 90 mmHg zur Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 • Erreichen des Zielblutdrucks, definiert als binärer Endpunkt (SBP < 130 mmHg und DBP < 80 mmHg vs. nicht), zu Woche 4, 8, 12, 52 und 94 • In der Subgruppe der Patienten mit einem SBP ≥ 140 mmHg und/oder einem DBP ≥ 90 mmHg: Auftreten eines kontrollierten Blutdrucks (SBP < 140 mmHg und DBP < 90 mmHg) zu Woche 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 66, 80 und 94 • Änderung hinsichtlich des Erreichens des kombinierten Endpunkts aus - HbA1c-Reduktion $\geq 0,5$ % - Verringerung des systolischen Blutdrucks (SBP) > 3 mmHg - Verringerung des Körpergewichts von > 2 % zu Woche 12 und 52 <u>Weitere Endpunkte:</u> Eintreten und Zeit bis zum Eintreten von • Einzelne Komponenten des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts (wie oben definiert) • Neuauftreten einer Albuminurie oder diabetes-bedingter Augenkomplikationen • Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt und kardiovaskulärer Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Neuauftretende oder sich verschlechternde Nephropathie und kardiovaskulärer Tod • Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels zusammen mit einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² Zusätzlich: • Veränderung der eGFR • Veränderung des UACR • Auftreten und Zeit bis zur ersten anhaltenden Normoalbuminurie (UACR <30 mg/g) bei Patienten mit Mikroalbuminurie bei Baseline-Untersuchung • Anhaltende Normo- oder Mikroalbuminurie (UACR ≤ 300 mg/g) bei Patienten mit Makroalbuminurie bei Baseline-Untersuchung • Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • UE während der Behandlungsphase und den daran anschließenden 7 Tagen • Hypoglykämische Ereignisse während der Behandlungsphase und in den daran anschließenden sieben Tagen • UE von besonderem Interesse (Hypoglykämische Ereignisse, eingeschränkte Nierenfunktion, Leberschäden, Leberenzymveränderungen, Harnwegsinfekte, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Knochenbrüche, maligne Tumore, Hypersensitivität, veno-embolische und thrombotische Ereignisse, diabetische Ketoazidose) während der Behandlungsphase und in den daran anschließenden 7 Tagen • Veränderungen in den klinischen Laborwerten zu Baseline • Veränderung des Lipid-Profiles (bestehend aus: Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Verhältnis von LDL/HDL, Nicht-HDL-Cholesterin, Triglyceride) zu Baseline • Veränderungen der Vitalparameter (SBP, DBP und Herzfrequenz) zu Baseline • EKG-spezifische Endpunkte: - Veränderung des EKGs im Vergleich zur Baseline in Bezug auf die Verlängerung des QT(c)-Intervalls über Grenzwerte von mehr als 30 ms und 60 ms. - Verlängerung des QT(c)-Intervalls über die Grenzwerte von 450 ms, 480 ms und 500 ms hinaus im Vergleich zur Baseline. - Auftreten von auffälligen Ereignissen im EKG - Veränderung der Herzfrequenz von Baseline zum letzten Wert unter Therapie - Veränderung der Herzfrequenz von Baseline zur Follow-up Untersuchung Veränderung der Herzfrequenz vom letzten Wert unter Therapie zur Follow-up-Untersuchung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Hypothese hatte das Ziel, die Nichtunterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo zu zeigen, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,3 für das Hazard Ratio unter der Annahme eines ein-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		seitigen Signifikanzniveaus von $\alpha=0,025$. Die Anzahl der zu randomisierenden Patienten ist abhängig von der Länge des Rekrutierungs- und Follow-up-Zeitraums. Die Anzahl der benötigten Ereignisse, um signifikante Ergebnisse zu zeigen, ist unabhängig von diesen Parametern. Die folgenden Ausführungen beruhen auf der Annahme von 7.000 randomisierten Patienten: Unter der Annahme einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,3, einer Power von 90 % mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025, einem Verhältnis von 2:1 der gepoolten Empagliflozin-Gruppe zur Placebo-Gruppe werden mindestens 691 Ereignisse benötigt, um das primäre Studienziel zu erreichen (bei einem Haybittle-Peto-Grenzwert für das Verbleiben von 0,0249 des α-Fehlers für die finale Analyse). Damit bei einer Patientenzahl von 7.000 mindestens 691 Ereignisse eintreten – unter der Annahme eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten pro Patient, einer jährlichen Ereignisrate von 1,5 % und einer Randomisierungsrate von 3.500 Patienten pro Jahr – betrug die geplante Studiendauer circa 8 Jahre (420 Wochen). Somit hätte auch die geplante Behandlungsdauer der Patienten bis zu acht Jahre betragen. Mit einem Minimum von 691 Ereignissen hat die Studie eine Power von mindestens 80 %, um eine Hazard Ratio von 0,785 für den primären Endpunkt nachzuweisen (entsprechend einer Risikoreduktion von 21,5 % bei kardiovaskulären Ereignissen).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Diese Zwischenanalyse wurde zusätzlich für eine kardiovaskuläre Metaanalyse verwendet. Diese beiden Analysen wurden von einem unabhängigen Team durchgeführt, damit das Team der Studie 1245.25 gegenüber den Ergebnissen verblindet blieb. Es wurde eine Haybittle-Peto-Grenze verwendet, um ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,025$ beizubehalten (d. h. 0,0001 für die Zwischenanalyse und 0,0249 für die finale Analyse). Es erfolgten aufgrund der Ergebnisse der Metaanalyse keine Protokolländerungen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und die Verteilung der Studienmedikation wurde von der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Deutschland durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt, das von einem unabhängigen Statistiker überprüft worden war. Das System umfasste einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch einen Interactive Voice and Web Responsive Service durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo) lag bei 1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c-Wertes ($<8,5\%$; $\geq 8,5\%$), dem BMI, ($<30\text{ kg/m}^2$; $\geq 30\text{ kg/m}^2$), der Nierenfunktion (normal: $\text{eGFR} \geq 90\text{ ml/min}$, leicht eingeschränkt: $60\text{ ml/min} \leq \text{eGFR} \leq 89\text{ ml/min}$, mäßig eingeschränkt: $30\text{ ml/min} \leq \text{eGFR} \leq 59\text{ ml/min}$) und der geografischen Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Afrika und Asien). Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.

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 den elektronischen Dokumentationsbogen eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren diente dazu, dass alle relevanten Teilnehmer dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die zweiwöchige Placebo-Run-in-Phase dieser Studie wurde offen durchgeführt. Die Prüfarzte sowie die Patienten waren darüber informiert, dass Placebo während dieser Run-in-Phase verabreicht wurde. Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung war die Studie doppelt verblindet. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch die an der Studienausswertung beteiligten Mitarbeiter hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Aufgrund der Anforderungen der Berichterstattung von Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions war ein Zugang zu den Randomisierungscodes für einen Repräsentanten der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) während der Studiendurchführung in besonderen Fällen möglich. Die Randomisierungscodes wurden den für die Datenauswertung zuständigen Analysten zugänglich gemacht, bevor der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte, um die Untersuchung der pharmakokinetischen Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Analysten mussten die Randomisierungscodes und die Ergebnisse der Messungen bis zur offiziellen Entblindung geheim halten. Eine Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Die Entschlüsselung in einer Notfallsituation erfolgte über den Interactive Voice and Web Responsive Service. In diesem Fall musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des elektronischen Dokumentationsbogen dokumentiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Jeder Patient sollte täglich zur gleichen Zeit zwei Tabletten entsprechend einem Double-Dummy-Design einnehmen. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die statistischen Analysen wurde SAS[®] Version 9.2 verwendet. <u>Analyse-Populationen:</u> • Screened Set (SCR): alle Patienten, die an mindestens einer Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung unterzeichnet haben. • Randomised Set (RS): alle randomisierten Patienten. • TS: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese Population war die Basis für die primäre Analyse. • On Treatment Set (OS): alle randomisierten Patienten, die mindestens 30 Tage lang die Studienmedikation eingenommen haben. • FAS: alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem ermittelten HbA1c-Baseline-Wert. • Treated Set-Follow-Up (TS-FU): Alle Patienten des TS, bei denen eine Follop-up Visite 28 bis 50 Tage nach der letzten Studienmedikation stattfand. • Per Protocol Set (PPS): Patienten, die mit mindestens einer Studienmedikation behandelt wurden und bei denen es keine schwerwiegenden Protokollverletzungen gab. Die PPS-Analyse wurde nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der PPS-Population nur um weniger als 1 % kleiner war als die Anzahl der TS-Population. • Metformin+DPP4-Inhibitor Set (FAS+MDPP4): Patienten des FAS, die zu Baseline Metformin und einen DPP4-Hemmer (mit oder ohne einer zusätzlichen oralen Antidiabetesmedikation) einnahmen. • Pharmacokinetic Set (PK Set): Alle Patienten des TS, bei denen eine Probe für die Pharmakokinetik abgenommen wurde. <u>Primäre Analysen:</u> Um die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Empagliflozin (gepoolte Dosen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg q.d.) zu Placebo beim primären und zentralen sekundären Endpunkt zu testen wurde folgendes Modell angewandt: Ein Cox-Regressions-Modell für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Events mit den Variablen Therapie (gepoolte Empagliflozin-Dosen vs. Placebo), Alter, Geschlecht, BMI zur Baseline ($<30 \text{ kg/m}^2$; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), HbA1c zur Baseline ($<8,5 \%$; $\geq 8,5 \%$), eGFR Werte zur Baseline (normale: $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$, leicht eingeschränkte Nierenfunktion: $60 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} \leq 89 \text{ ml/min}$, mäßig/stark eingeschränkte Nierenfunktion: $\text{eGFR} \leq 59 \text{ ml/min}$) und geografischer Region (Nordamerika [einschließlich Australien und Neuseeland], Lateinamerika, Europa, Afrika und Asien) überprüft. Die primäre Analyse basierte auf der TS-Population, wurde aber auch für die OS- und PPS-Population durchgeführt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt durchgeführt. Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären und zentralen sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkt enthielten als weiteren Einflussfaktor den Status der Vorbehandlung (nicht vorbehandelte vs. vorbehandelte Patienten). Die weiteren sekundären und kardiovaskulären Endpunkte wurden mit dem Cox-Proportional Hazards-Modell und Kaplan-Meier-Schätzern unter Verwendung des TS ausgewertet. Zusätzlich wurden die Analysen für Empagliflozin 10 mg vs. Placebo und Empagliflozin 25 mg vs. Placebo getrennt durchgeführt. <u>Hierarchisches Testverfahren:</u> Im Rahmen eines hierarchischen Testverfahrens wurden die folgenden Hypothesen für den primären und zentralen sekundären Endpunkt getestet: 1. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 2. Stufe: Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses 3. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-3 Ereignisses 4. Stufe: Überlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen gegenüber Placebo bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE-4 Ereignisses. Die Hypothesen wurden mit einem einseitigen Test auf einem Signifikanzniveau von 0,0249 getestet und basierten auf der TS-Population. Wenn die Hypothese der Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit auf einer Stufe nicht bestätigt werden konnte, war das Testverfahren zu beenden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die weiteren Endpunkte wurden mit Hilfe einer ANCOVA-Analyse und der Mixed Model Repeated Measures-Methode ausgewertet. Die Details der Analysen wurden im Analyseplan spezifiziert, bevor die ersten Daten für die Interimsanalyse extrahiert wurden. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte wurden anhand des TS durchgeführt. Die beiden aktiven Behandlungsgruppen wurden deskriptiv mit Placebo verglichen. Die Kaplan-Meier-Methode wurde für die Analyse der bestätigten Hypoglykämie-Ereignisse verwendet. Es wurden Subgruppenanalysen für Alter, hohes kardiovaskuläres Risiko zu Baseline, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Zeit seit T2DM-Diagnose, Nierenfunktion, Albuminurie und Blutdruck (jeweils Werte von Baseline) durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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: n=7028 Empagliflozin 10 mg: 2347 Empagliflozin 25 mg: 2344 Placebo: 2337 b) Behandelte Patienten: n=7020 Empagliflozin 10 mg: 2345 Empagliflozin 25 mg: 2342 Placebo: 2333 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=7020 Empagliflozin 10 mg: 2345 Empagliflozin 25 mg: 2342 Placebo: 2333
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2010 bis 04/2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010. aVF: Ableitung im EKG; aVL: Ableitung im EKG; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eCRF: elektronischer Dokumentationsbogen; DBP: Diastolischer Blutdruck; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FAS-MDPP4: Full Analysis Set Metformin+DPP4-Hemmer; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde (U.S. Food and Drug Administration); GCP: Good Clinical Practice; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; LDL: Lipoprotein niedriger Dichte; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NPG: Nüchternplasmaglukose; OS: On Treatment Set; PK Set: Pharmacokinetic set; PPS: Per Protocol Set; RS: Randomised Set; SBP: Systolischer Blutdruck; SCR: Screened Set; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TIA: Transiente ischämische Attacke; TS: Treated Set; TS-FU: Treated Set-Follow-up; UACR: Verhältnis der Konzentrationen von Albumin/Kreatinin im Urin; UE: Unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

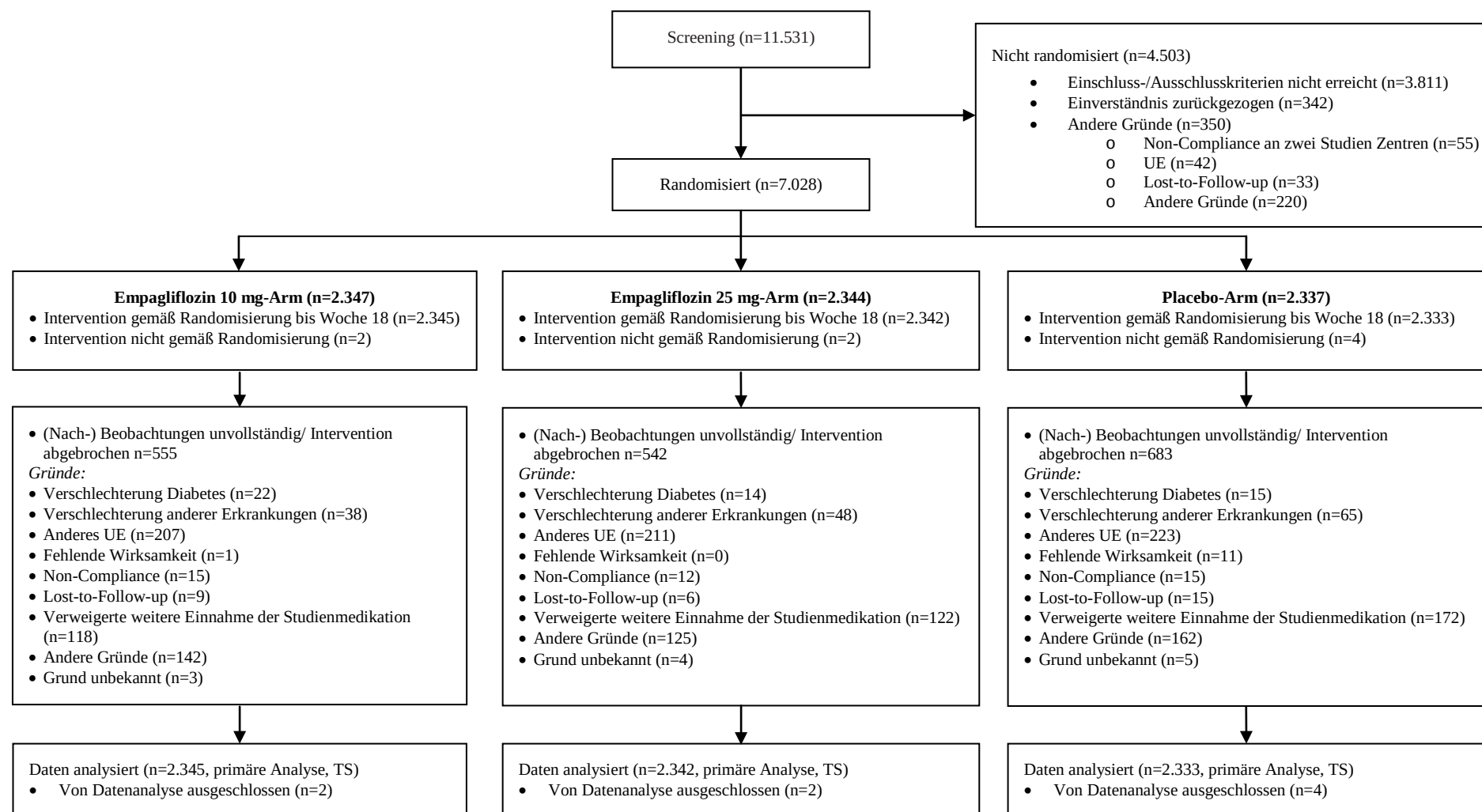


Abbildung 4-12: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.25

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: 1245.25

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2013b, 2015b)	1245.25

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 1245.25 rein zufällig und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscodewar computergeneriert. Es handelte sich um eine Randomisierung mittels Interactive Voice and Web Response System.

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. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim Screening (<8,5 %, ≥8,5 %), BMI beim Screening (<30 kg/m², ≥30 kg/m²), Region (Afrika, Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika) und 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). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1.

Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt, das von einem unabhängigen Statistiker überprüft worden war. Das System umfasste einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine Verschlüsselungsnummer, sodass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch einen Interactive Voice and Web Responsive Service durchgeführt. Nach der Randomisierung wussten weder das klinische Personal, die Patienten, noch weitere Personen, die mit der Auswertung der Daten beauftragt waren oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatten, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand eines Double-Dummy-Designs.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfarzte hatten die Information, 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MACE-4**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nicht-tödlicher Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Neue oder sich verschlechternde Nephropathie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absetzen der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfer hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (bestätigte hypoglykämische unerwünschte Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (verminderte Nierenfunktion)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Leberschädigung)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Harnwegsinfektionen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Genitalinfektionen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Volumenmangel)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Knochenbrüche)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Maligne Tumore)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypersensitivität)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Veno-embolische und thrombotische Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Diabetische Ketoazidose)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten noch die Prüfarzte hatten die Information, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **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, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass 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 demnach als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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 Studienabbruch geführt haben

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
