

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	7
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	42
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	56
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	58

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	58
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	61
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	64
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	67
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	71
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	74
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	75
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	75
4.4.1.1	Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10	75
4.4.1.2	Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1218.22 (CARMELINA)	84
4.4.1.3	Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1218.74 (CAROLINA)..	86
4.4.1.4	Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 (EMPA-REG-OUTCOME)	87
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	91
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	96
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	97
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	97
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	97
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	97
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	97
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	99
4.7	Referenzliste.....	99

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	103
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	117
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	128
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	129
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	205
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	227

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche in der Patientenpopulation A1	59
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich in der Patientenpopulation A1 herangezogen wurden.....	60
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	71
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	74
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	96
Tabelle 4-27: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE ..	104
Tabelle 4-28: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.	105
Tabelle 4-29: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	106
Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	106
Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in EMBASE	107
Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in MEDLINE	108
Tabelle 4-33: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	109
Tabelle 4-34: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews	109
Tabelle 4-35: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in EMBASE	110
Tabelle 4-36: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in MEDLINE	111
Tabelle 4-37: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	112
Tabelle 4-38: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews	112
Tabelle 4-39: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in EMBASE.....	113
Tabelle 4-40: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in MEDLINE.....	114
Tabelle 4-41: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials	115
Tabelle 4-42: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews	115
Tabelle 4-43: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov	117

Tabelle 4-44: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	118
Tabelle 4-45: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	118
Tabelle 4-46: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund.....	120
Tabelle 4-47: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov	121
Tabelle 4-48: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP	121
Tabelle 4-49: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in EU-CTR.....	121
Tabelle 4-50: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund	123
Tabelle 4-51: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov	123
Tabelle 4-52: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin+Metformin für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP	124
Tabelle 4-53: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in EU-CTR.....	124
Tabelle 4-54: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin+Metformin für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund	124
Tabelle 4-55: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov	125
Tabelle 4-56: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP.....	126
Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in EU-CTR	126
Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund.....	126
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.9.....	205
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.10.....	216
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.9.....	228
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.10.....	238

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Direkt vergleichende Studien	14
Tabelle 4-B: Veränderung des HbA1c und des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 in den Studien 1275.9 und 1275.10, Full Analysis Set	17
Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Direkt vergleichende Studien	23
Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Empagliflozin/Linagliptin, die sich für einen indirekten Vergleich eignen (Population A1)..	25
Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich mit Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Population A1)	26
Tabelle 4-F: Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 (primärer Endpunkt), Studie 1275.9, Full Analysis Set	78
Tabelle 4-G: Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 (primärer Endpunkt), Studie 1275.10, Full Analysis Set	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: HbA1c-Responderanalyse (Zielwert HbA1c <7,0 %) nach Behandlung von Baseline bis Woche 24 in den Studien 1275.9 und 1275.10, Full Analysis Set (fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)	17
Abbildung 4-2: Inkrementelles Vorgehen bei der Suche nach geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich.....	27
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A1.....	46
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A2.....	47
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A3.....	48
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Population A1	63
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator (Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin) für einen indirekten Vergleich in der Population A1	64
Abbildung 4-8: Design der Studie 1275.9 und Anzahl eingeschlossener Patienten	76
Abbildung 4-9: HbA1c-Responderanalyse, Studie 1275.9, Full Analysis Set (Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)	78
Abbildung 4-10: Design der Studie 1275.10 und Anzahl eingeschlossener Patienten	79
Abbildung 4-11: HbA1c-Responderanalyse, Studie 1275.10, Full Analysis Set (Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)	82
Abbildung 4-12: Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-3 Ereignis inklusive der Ergebnisse für die MACE-3 Komponenten (primärer Endpunkt) und den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt, Studie 1218.22, Treated Set.....	86
Abbildung 4-13: Cox-Regressionsanalysen für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte der Studie 1245.25 (inklusive des primären und zentralen sekundären Endpunktes), Treated Set.....	90
Abbildung 4-14: Therapieeskalation von Patienten, deren Blutzucker mit Metformin + Empagliflozin nicht ausreichend kontrolliert ist und Vorteile der FDC Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der Humaninsulin-basierten ZVT	96
Abbildung 4-15: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.9	215
Abbildung 4-16: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.10	226

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DBP	diastolischer Blutdruck
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
Empa	Empagliflozin
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (Fragebogen für gesundheitsbezogene Lebensqualität)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDC	Fixkombination (Fixed Dose Combination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1	Glukagon-Like Peptid-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmaglukose
OAD	orales Antidiabetikum
OC	Observed Cases (Analyse-Set)
OC-IR	Observed cases analysis including values on rescue medication (Analyse-Set)
OL	Open Label
OLS	Open-Label Set
OLTS	Open-Label Treated Set
PG	Plasmaglukose
PPS	Per Protocol Set
qd	einmal täglich (<i>quaque die</i>)
RCT	Randomized Controlled Trial
RS	Randomised Set
SBP	systolischer Blutdruck
SCR	Screened Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SoC	Standard of Care
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SGLT-2	natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
STE	Surrogate Threshold Effects
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (Herzinfarkt mit ST-Erhöhung)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
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 der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT: Humaninsulin + Metformin, bei Patienten mit kardiovaskulärer Begleiterkrankung: Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid. Falls die genannten Kombinationspartner kontraindiziert, unverträglich oder unzureichend wirksam sind: nur Humaninsulin).

Gemäß europäischer Zulassung ist Glyxambi® indiziert bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi® zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, oder wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird (EMA 2019). Linagliptin ist weder als Monosubstanz noch als Kombinationspräparat mit Metformin in Deutschland verfügbar. Somit entfällt im deutschen Versorgungsalltag sowohl die Ersetzung der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin durch die FDC, als auch das Szenario der Patienten, die mit Linagliptin zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden.

Damit verbleiben als zulassungskonforme, für den deutschen Versorgungsalltag relevante Zielpopulation Patienten, die bereits mit Empagliflozin und Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden und deren Blutzucker mit diesen Kombinationen nicht ausreichend kontrolliert ist. Diese sind in der Zielpopulation enthalten, die der G-BA bei seiner Bestimmung der ZVT identifiziert hat: „Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind“ (G-BA 2017).

Datenquellen

Es konnten keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich der Kombinationstherapie von Empagliflozin + Linagliptin mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff gegen die ZVT Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein identifiziert werden. Entsprechend wurden die Kapitel „Bewertung der Aussagekraft der Nachweise“ und „Informationssynthese- und -analyse“ (4.2.4, 4.2.5) nicht weiter ausgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der Behandlung mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin ist in Tabelle 4-A (direkter Vergleich) gegeben.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Direkt vergleichende Studien

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	<p>Patientenpopulation A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Patientenpopulation A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Patientenpopulation A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
Intervention	E2	<p>Patientenpopulation A1 (Metformin +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Patientenpopulation A2 (Sulfonylharnstoff^a +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Patientenpopulation A3 (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Anwendung gemäß Zulassung</p>
Vergleichstherapie	E3	<p>Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin^b oder Humaninsulin + Liraglutid^b oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</p> <p>Anwendung gemäß Zulassung</p>
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde untersucht.
Studientyp	E5	RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten
Intervention	A2	Monotherapie, andere Kombinationstherapien, andere Dosierungen
Vergleichstherapie	A3	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen
Endpunkte	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar.

Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
<p>a: Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Erst wenn der Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann bzw. Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen.</p> <p>b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.)</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

Es wurde außerdem die Machbarkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Zu diesem Zweck wurde nach Studien für einen indirekten Vergleich von Empagliflozin + Linagliptin + Metformin (Patientenpopulation A1) mit der ZVT Humaninsulin + Metformin über die Brückenkomparatoren Placebo + Metformin + Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und Placebo + Metformin + Linagliptin gesucht. Die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-D und Tabelle 4-E) beschrieben. Da bei der Recherche für die beiden Brückenkomparatoren nach Titel-, Abstract- und Volltextscreening keine relevanten Studien identifiziert wurden, konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Für die Patientenpopulation A2 und A3 und den entsprechenden Vergleichen von Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff bzw. Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin mit den benannten ZVT konnten bereits in der Recherche zum direkten Vergleich unabhängig von der Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden. Damit erübrigte sich hier auch die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich.

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

Es wurden keine Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der ZVT identifiziert.

Die nachfolgend deskriptiv dargestellten Zulassungsstudien der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Studien 1275.9 und 1275.10) sowie die kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen (Studien 1218.22 [CARMELINA] für Linagliptin und Studie 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME] für Empagliflozin) waren Placebo-kontrollierte, randomisierte,

doppelblinde Studien mit parallelen Studienarmen und entsprechen somit der Evidenzstufe Ib (G-BA 2019c). Das Verzerrungspotential dieser Studien war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig. Die Outcome-Studie 1218.74 [CAROLINA] zu Linagliptin war eine direkt vergleichende Langzeitstudie gegen Sulfonylharnstoff (Glimepirid).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin gilt im Rahmen der erteilten europäischen Zulassung, die ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis bescheinigte, für die hier beschriebene Patientenpopulation als belegt. Für unterstützende Evidenz zur Charakterisierung des Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 sowie der jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien beider Einzelsubstanzen (1218.22 und 1218.74 für Linagliptin und 1245.25 für Empagliflozin) herangezogen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt explizit die Zweifachkombination von Metformin und Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität, und generell für Patienten mit T2DM eine Kombination von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Inhibitor als effektive und sichere Dreifachkombination. Weiterhin wird in komplizierten Therapiesituationen (Komedikation für Begleiterkrankungen) der Einsatz von Kombinationspräparaten als sinnvolle Strategie zur Vereinfachung der Therapie für den Patienten beschrieben (Landgraf et al. 2018).

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wird die in der Verfahrensordnung des G-B beschriebene Kategorisierung verwendet (G-BA 2019c).

Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin wurde in den Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 nachgewiesen. Sowohl die Addition von Empagliflozin zu Linagliptin + Metformin (Studie 1275.9) als auch die Addition von Linagliptin zu Empagliflozin + Metformin (Studie 1275.10) führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen bei Patienten, die unter der jeweiligen 2-fach Therapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle hatten (siehe Tabelle 4-B). Die positiven Ergebnisse spiegelten sich in den deutlich erhöhten Responder-Raten für Patienten, die einen HbA1c <7 % nach 24 Wochen erreichten, wider (siehe Abbildung 4-1).

Die Addition von Empagliflozin zu Linagliptin + Metformin (Studie 1275.9) resultierte außerdem in einer statistisch signifikanten Reduktion des Körpergewichtes. Die Ergebnisse für die Addition von Linagliptin zu Empagliflozin + Metformin (Studie 1275.10) deuteten auf einen gewichtsneutralen Effekt hin (siehe Tabelle 4-B).

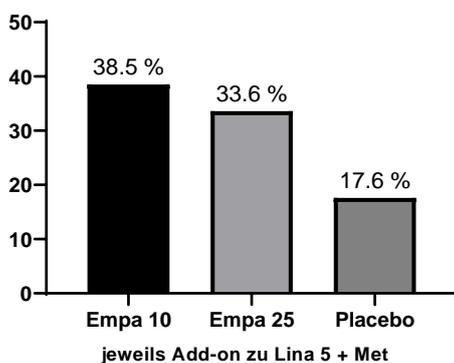
Tabelle 4-B: Veränderung des HbA1c und des Körpergewichtes von Baseline bis Woche 24 in den Studien 1275.9 und 1275.10, Full Analysis Set

		HbA1c [%] nach 24 Wochen				Körpergewicht [kg] nach 24 Wochen			
		Differenz zu Placebo (1275.9: + Lina 5+Met 1275.10: + Empa 10 bzw. 25 + Met)				Differenz zu Placebo (1275.9: + Lina 5+Met 1275.10: + Empa 10 bzw. 25 + Met)			
		Adjust. N MWD (SE) ^a 95 %-KI p-Wert				Adjust. N MWD (SE) ^b 95 %-KI p-Wert			
1275.9									
Lina 5 +Met	Empa 10	109	-0,79 (0,12)	(-1,02; -0,55)	<0,0001	109	-2,77 (0,36)	(-3,47; -2,07)	<0,0001
Lina 5 +Met	Empa 25	110	-0,70 (0,12)	(-0,93; -0,46)	<0,0001	110	-2,22 (0,36)	(-2,92; -1,52)	<0,0001
1275.10									
Empa 10 + Met	Lina 5	122	-0,32 (0,10)	(-0,52; -0,13)	0,0013	122	0,60 (0,36)	(-0,10; 1,30)	0,0945
Empa 25 + Met	Lina 5	110	-0,47 (0,10)	(-0,66; -0,28)	<0,0001	110	0,09 (0,37)	(-0,63; 0,82)	0,8008

a: Das MMRM-Modell beinhaltet Baseline-HbA1c als lineare Kovariaten, und Baseline eGFR, geografische Region, Behandlung, Visite und Interaktion Visite*Behandlung als fixe Effekte

b: Das MMRM-Modell beinhaltet Baseline-Gewicht und Baseline-HbA1c als lineare Kovariaten, und Baseline eGFR, geografische Region, Behandlung, Visite und Interaktion Visite*Behandlung als fixe Effekte.

Studie 1275.9: HbA1c-Responderanalyse (Patienten mit Zielwert <7.0 % nach 24 Wochen)



Studie 1275.10: HbA1c-Responderanalyse (Patienten mit Zielwert <7.0 % nach 24 Wochen)

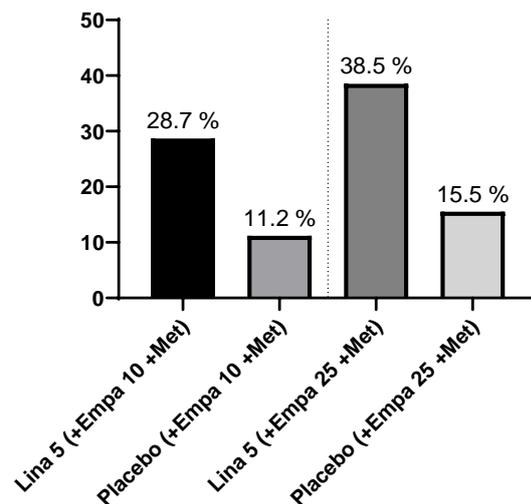


Abbildung 4-1: HbA1c-Responderanalyse (Zielwert HbA1c <7,0 %) nach Behandlung von Baseline bis Woche 24 in den Studien 1275.9 und 1275.10, Full Analysis Set (fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)

Sicherheit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin zeigte in klinischen Studien ein günstiges Sicherheitsprofil, das gemäß der Fachinformation von Glyxambi® mit den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen übereinstimmt und keine zusätzlichen Nebenwirkungen mit sich bringt (EMA 2019). In den Studien 1275.9 und 1275.10 waren die Gesamtraten an UE, SUE und UE die zu vorzeitigem Therapieabbruch führten durch die Add-on Therapie von Empagliflozin 10 mg oder 25 mg zu Linagliptin 5 mg + Metformin bzw. die Add-on Therapie von Linagliptin 5 mg zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg + Metformin gegenüber Placebo nicht erhöht.

Empagliflozin und Linagliptin bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung

Besonderes Augenmerk bei Eskalation der Therapie von Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität sollte auf der kardiovaskulären Sicherheit der zusätzlichen Therapie liegen (Davies et al. 2018). Die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin wurde in großen randomisierten kardiovaskulären Outcome-Studien für Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität nachgewiesen: Zwei Placebo kontrollierte Studien, in denen Empagliflozin bzw. Linagliptin jeweils als Add-on Therapie zusätzlich zu Standard of Care (SoC) gegeben wurde (Rosenstock et al. 2019; Zinman et al. 2015), sowie die aktiv kontrollierte Studie CAROLINA mit Linagliptin versus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Boehringer Ingelheim 2019).

Darüber hinaus senkte Empagliflozin gegenüber Placebo das Risiko für kardiovaskulären Tod, die Gesamtmortalität und das Risiko für weitere Morbiditätsendpunkte wie die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und den kombinierten renalen Endpunkt (Neuaufretende Makroalbuminurie, Verdopplung Serum Creatinin plus eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m², Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie, Tod durch Nierenversagen) (Zinman et al. 2015).

Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG OUTCOME-Studie hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung festgestellt (G-BA 2015). Zur Behandlung dieser Patientenpopulation wird Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren im DMP Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen (G-BA 2019b). Demzufolge und leitliniengemäß sollte Empagliflozin für Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität die mit zwei OAD behandelt werden schon Teil der Therapie sein (Landgraf et al. 2018), wenn die glykämische Kontrolle eine weitere Eskalation der Therapie erfordert.

Linagliptin stellt aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils und der in beiden kardiovaskulären Outcome-Studien nachgewiesenen kardiovaskulären Sicherheit (Boehringer Ingelheim 2019; Rosenstock et al. 2019) eine vorteilhafte Option dar. In der CARMELINA-Studie wurden zudem günstige Effekte auf den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (Zeit bis Tod durch Nierenversagen, anhaltendes terminales Nierenversagen, anhaltend um 50% gegenüber Baseline verminderte eGFR, fortschreitende Albuminurie, retinale Photokoagulation oder intravitreale Anti-VEGF-Therapie einer diabetischen Retinopathie oder Glaskörperblutung oder diabetesbedingte Blindheit), primär getrieben durch die verminderte

Progression der Albuminurie, beobachtet. Die Eskalation mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin bedeutet außerdem, dass der Patient weiterhin mit OAD behandelt werden kann und sich die Gesamtzahl seiner Arzneimittel durch Einbindung der FDC nicht erhöht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) steht eine Kombination zweier etablierter OAD mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Verfügung, die sich folgendermaßen charakterisieren lässt:

- Klinisch relevante blutzuckersenkende Wirksamkeit beider Kombinationspartner, sowie klinisch relevante zusätzliche blutzuckersenkende Wirksamkeit bei Patienten, die mit einer Zweierkombination aus Metformin und einer der beiden Einzelkomponenten keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen (Responderraten [HbA1c <7] in etwa verdoppelt)
- Im Hinblick auf Veränderung des Körpergewichts neutral (Linagliptin) bzw. vorteilhaft (Empagliflozin)
- Günstiges Sicherheitsprofil, dass dem der beiden Einzelsubstanzen entspricht
- Nachgewiesene kardiovaskuläre Sicherheit der Einzelsubstanzen, mit günstigen Effekten auf Mortalität (kardiovaskulär und gesamt), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und den kombinierten renalen Endpunkt (Neuaufretende Makroalbuminurie, Verdopplung Serum Creatinin plus eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m², Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie, Tod durch Nierenversagen) durch Empagliflozin, sowie günstigen Effekten auf den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt primär getrieben durch die verminderte Progression der Albuminurie durch Linagliptin
- Compliance-fördernde Einnahme einer Tablette mit einmal täglicher, oraler Gabe

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin bedient einen in aktuellen Therapieleitlinien (Davies et al. 2018; Landgraf et al. 2018) beschriebenen therapeutischen Bedarf, der bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter zwei OAD besteht. Patienten, die bereits Empagliflozin (+ Metformin) bekommen und vor dem nächsten Eskalationsschritt stehen, können mit einer oralen Dreifachkombination aus Metformin + FDC Empagliflozin/Linagliptin behandelt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen gemäß Leitlinien eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, die mit einer Insulintherapie vorerst nicht einverstanden sind oder bei denen die Insulintherapie aus anderen Gründen hinausgezögert werden soll (Landgraf et al. 2018). Die Vorteile einer Eskalation mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (+ Metformin) gegenüber Humaninsulin sind, dass von dieser kein intrinsisches Hypoglykämierisiko ausgeht, sie keine negativen Effekte auf das Körpergewicht hat und dass sie die Fortsetzung einer oralen antidiabetischen Therapie ermöglicht.

Basierend auf den dargelegten Effekten einer Therapie mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi[®]), ihren Vorteilen im Vergleich zu der Humaninsulin-basierten ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein) und in Abwesenheit von direkt vergleichenden Studien wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin ist in Deutschland seit November 2016 bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen für die folgende Indikation:

„Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.

(Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu untersuchten Kombinationen)“ (EMA 2019).

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

Patientenpopulationen

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin werden Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus betrachtet, bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monokomponenten der FDC Empagliflozin/Linagliptin nicht zur glykämischen Kontrolle ausreichen.

Da Linagliptin in Deutschland weder als Monosubstanz noch als FDC mit Metformin im Handel ist, bilden im deutschen Versorgungsalltag nur solche Patienten die Zielpopulation der FDC Empagliflozin/Linagliptin die bereits mit Empagliflozin plus Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden. Aus demselben Grund entfällt auch die Betrachtung der Patienten, die bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens ist die Therapie mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin und Metformin und/oder Sulfonylharnstoff in den zugelassenen Dosierungen.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff wurde vom G-BA mit Schreiben vom 24.11.2017 (Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Beratungsanforderung 2016-B-046 - Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2) die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wie folgt (G-BA 2017):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Linagliptin, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind“

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. 001 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. 001 : 10.1056/NEJMoa1603827).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin werden anhand der Ergebnisse von Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2017).

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.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Direkt vergleichende Studien

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	<p>Patientenpopulation A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Patientenpopulation A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Patientenpopulation A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>

Intervention	E2	<p>Patientenpopulation A1 (Metformin +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Patientenpopulation A2 (Sulfonylharnstoff^a +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Patientenpopulation A3 (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)</p> <p>Anwendung gemäß Zulassung</p>
Vergleichstherapie	E3	<p>Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin^b oder Humaninsulin + Liraglutid^b oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</p> <p>Anwendung gemäß Zulassung</p>
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde untersucht.
Studientyp	E5	RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten
Intervention	A2	Monotherapie, andere Kombinationstherapien, andere Dosierungen
Vergleichstherapie	A3	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen
Endpunkte	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar.
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
<p>a: Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Erst wenn der Blutzucker mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann bzw. Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen.</p>		

b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.)
 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Für die Patientenpopulation A2 und A3 und den entsprechenden Vergleichen von Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff bzw. Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin mit den benannten ZVT konnten bereits in der Recherche zum direkten Vergleich unabhängig von der Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden. Damit erübrigte sich hier auch die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich.

Entsprechend wurde nur für Patientenpopulation A1 die Machbarkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Zu diesem Zweck wurde nach Studien für einen indirekten Vergleich von Empagliflozin + Linagliptin + Metformin mit der ZVT Humaninsulin + Metformin über die Brückenkombinationen Placebo + Metformin + Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und Placebo + Metformin + Linagliptin gesucht. Die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E beschrieben. Eine schematische Darstellung des stufenweisen Vorgehens bei der Literatur- und Studienregisterrecherche findet sich in Abbildung 4-2.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Empagliflozin/Linagliptin, die sich für einen indirekten Vergleich eignen (Population A1)

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Patientenpopulation A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Intervention	E2	(Metformin +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag) Anwendung gemäß Zulassung
Vergleichstherapie	E3	Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Metformin oder Linagliptin (5 mg/Tag) + Metformin Anwendung gemäß Zulassung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde untersucht.

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

Studientyp	E5	RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten
Intervention	A2	Monotherapie, andere Kombinationstherapien, andere Dosierungen
Vergleichstherapie	A3	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen
Endpunkte	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar.
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich mit Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Population A1)

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Patientenpopulation A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Intervention	E2	Patientenpopulation A1 Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Metformin oder Linagliptin (5 mg/Tag) + Metformin Anwendung gemäß Zulassung
Vergleichstherapie	E3	Humaninsulin + Metformin
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde untersucht.

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

Studientyp	E5	RCT
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ, behandlungsnaive Patienten
Intervention	A2	Monotherapie, andere Kombinationstherapien, andere Dosierungen
Vergleichstherapie	A3	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen
Endpunkte	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar.
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

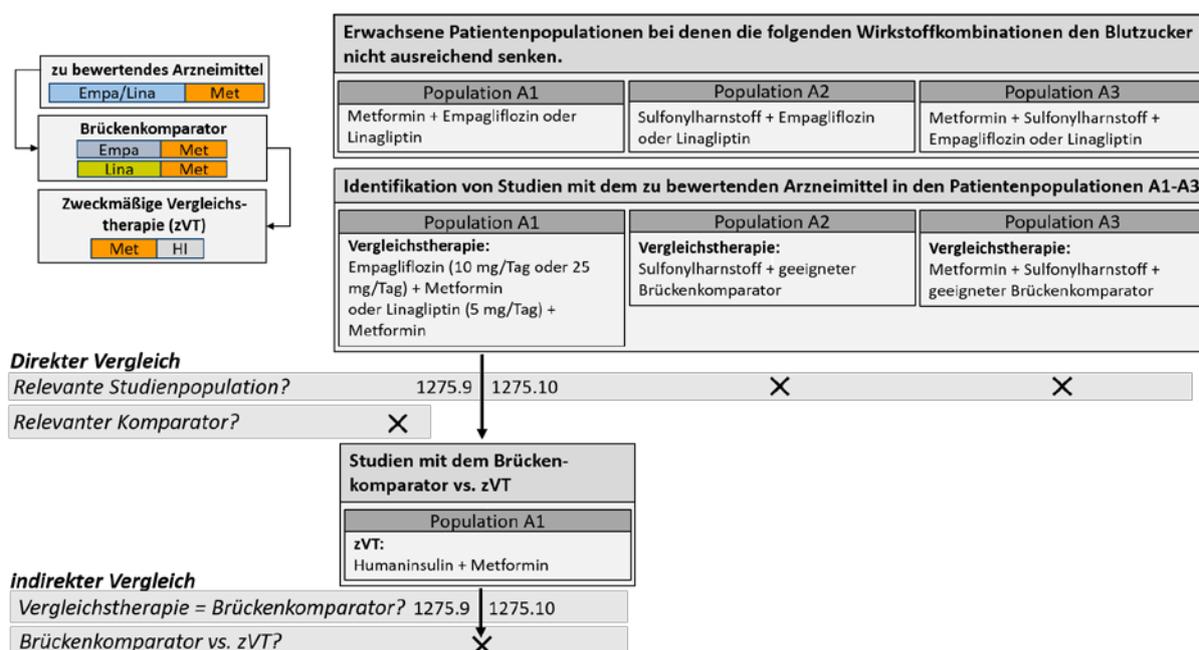


Abbildung 4-2: Inkrementelles Vorgehen bei der Suche nach geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich.

Abkürzungen: Empa: Empagliflozin; HI: Humaninsulin; Lina: Linagliptin; Met: Metformin

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 15.03.2019 und 20.03.2019. Die Recherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE), dem Cochrane Central Register of Controlled Trials und der Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' (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. Es wurde eine gemeinsame Suche für die Nutzen- und die Zusatznutzenbewertung von FDC Empagliflozin/Linagliptin durchgeführt.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst.

Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), 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.

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel FDC Empagliflozin/Linagliptin bzw. der freien Wirkstoffkombination Empagliflozin + Linagliptin erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

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

URL: <http://www.ClinicalTrials.gov/> (letzte Suche am 15.03.2019)

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

URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche 15.03.2019)

- 3) *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund*

URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
(letzte Suche am 15.03.2019)

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

URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 15.03.2019)

Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Sie beinhalten die genannten Studientypen mit Empagliflozin und Linagliptin. Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Anhang 4-D.

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, Tabelle 4-D und Tabelle 4-E). 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 folgt der in der Dossievorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wird für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu werden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunktspezifischen 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die 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 G-BA Vorgaben des Dossiers und den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 folgt 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 werden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wird 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.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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

In den Studien zu Glyxambi® wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien erhoben. Zu Baseline erfasste Patientencharakteristika sind:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Geografische Region
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in %
- BMI in kg/m²
- Nüchternplasmaglukose (NPG) in mg/dl
- Blutdruck in mmHg
- Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) in ml/min/1,73 m²

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

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von FDC Empagliflozin/Linagliptin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (G-BA 2019c). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

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

bedeutet (G-BA 2019c).

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, wie er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2017). Sowohl das IQWiG als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2019c; IQWiG 2017).

Nachfolgend werden die Endpunkte, die in den in 4.4 diskutierten Studien erhoben wurden und deren Ergebnisse im weiteren deskriptiv berichtet werden, entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den oben genannten Kategorien aufgelistet.

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Veränderungen im HbA1c
 - absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline
 - HbA1c <7 % bei Studienende (Responder)
- Gewichtsveränderung im Vergleich zu Baseline
 - absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline
 - Gewichtsreduktion >5 % im Vergleich zu Baseline
- Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt MACE-3
 - kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall]
 - nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - nicht-tödlicher Schlaganfall
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- Kombiniertes renaler Endpunkt
 - neuauftretende Makroalbuminurie
 - Verdopplung Serum Creatinin plus eGFR ≤ 45 mL/min/1,73m²
 - Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie
 - Tod durch Nierenversagen
- Kombiniertes mikrovaskulärer Endpunkt
 - Tod durch Nierenversagen
 - anhaltendes terminales Nierenversagen
 - anhaltend um 50% gegenüber Baseline verminderte eGFR
 - fortschreitende Albuminurie
 - retinale Photokoagulation oder intravitreale Anti-VEGF-Therapie einer diabetischen Retinopathie oder Glaskörperblutung oder diabetesbedingte Blindheit

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtüberleben
- kardiovaskulärer Tod

Verringerung von Nebenwirkungen

- Gesamtrate von Patienten mit UE
- Studien- / Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
- Hypoglykämien
- Genitalinfektionen
- pankreatische Ereignisse
- neue oder sich verschlechternde Nephropathie

Da keine für den Nachweis des Zusatznutzens von Glyxambi® geeigneten Studien identifiziert wurden, wird die Operationalisierung der Endpunkte hier nicht weiter ausgeführt.

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 Effekten⁵ 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 verwendet⁶ 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

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ 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.

Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da keine geeigneten Studien identifiziert wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen auf Studienebene

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wurde nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Zusatznutzens von FDC Empagliflozin/Linagliptin keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet wurden.

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene durchgeführt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da keine geeigneten Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von FDC Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurden.

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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.*

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde für die vorliegende Fragestellung nach Studien für einen indirekten Vergleich von Empagliflozin + Linagliptin + Metformin (Patientenpopulation A1) mit der ZVT Humaninsulin + Metformin über die Brückenkomparatoren Placebo + Metformin + Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und Placebo + Metformin + Linagliptin gesucht. Die entsprechenden Einschluss- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E beschrieben. Da bei der Recherche für die beiden Brückenkomparatoren nach Titel-, Abstract- und Volltextscreening keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Anhang 4-A, Anhang 4-B, Anhang 4-C und Anhang 4-D).

Für die Patientenpopulation A2 und A3 und den entsprechenden Vergleichen von Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff bzw. Empagliflozin + Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin mit den benannten ZVT konnten bereits in der Recherche zum direkten Vergleich unabhängig von der Vergleichstherapie keine Studien identifiziert werden. Damit erübrigte sich hier auch die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich.

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	Therapiearme
1275.1	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als fixes Kombinationspräparat+Metformin
1275.9	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo Jeweils+Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin qd 5 mg eingestellt waren
1275.10	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd 5 mg oder Placebo qd Jeweils+ Empagliflozin 10 mg oder 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	ja*	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	<u>Substudie 1:</u> FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd) <u>Substudie 2:</u> FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	ja*	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) als Zweifachtherapie
FDC: Fixkombination; qd: einmal täglich *Nur für Zulassung in Japan					

Ergänzung zu Tabelle 4-1:

Die kardiovaskuläre Studie EMPA-REG OUTCOME ist formal keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Aufgrund ihres Settings (Empagliflozin + Standard of care versus Placebo + Standard of care) konnte sie jedoch Patienten enthalten, die eine dem Glyxambi®-Label entsprechende Therapie erhalten haben. Daher wurde geprüft, ob die Studie relevante Ergebnisse im Sinne der Fragestellung liefert. Es fanden sich jedoch nur insgesamt acht Patienten, die ein mit dem Label von Glyxambi® vergleichbares Therapieschema erhielten. Diese Anzahl reicht aus Sicht von Boehringer Ingelheim nicht für eine valide Analyse aus. Die Ergebnisse der Studie wurden daher nur gesamthaft und deskriptiv als zusätzliche Evidenz dargestellt.

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 15.03.2019.

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
1275.1	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt
1275.9	Kriterium E3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
1275.10	Kriterium E3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
1275.13	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt
1275.19	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel FDC Empagliflozin/Linagliptin (Populationen A1, A2, A3) wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials und EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Suchen in den Datenbanken fanden am 15.03.2019 statt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-C prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

Die Suche nach Studien mit einer Kombinationstherapie von Empagliflozin + Linagliptin im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 221 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=49) wurden die verbleibenden 172 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. In Population A1, Population A2 und Population A3 wurden für das zu bewertende Arzneimittel basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract jeweils 172 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurde keine Publikation im Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (Anhang 4-C). Im Ergebnis entsprachen für die Populationen A1, A2 und A3 keine Publikationen den gesetzten Anforderungen (siehe Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 bzw. Abbildung 4-5).

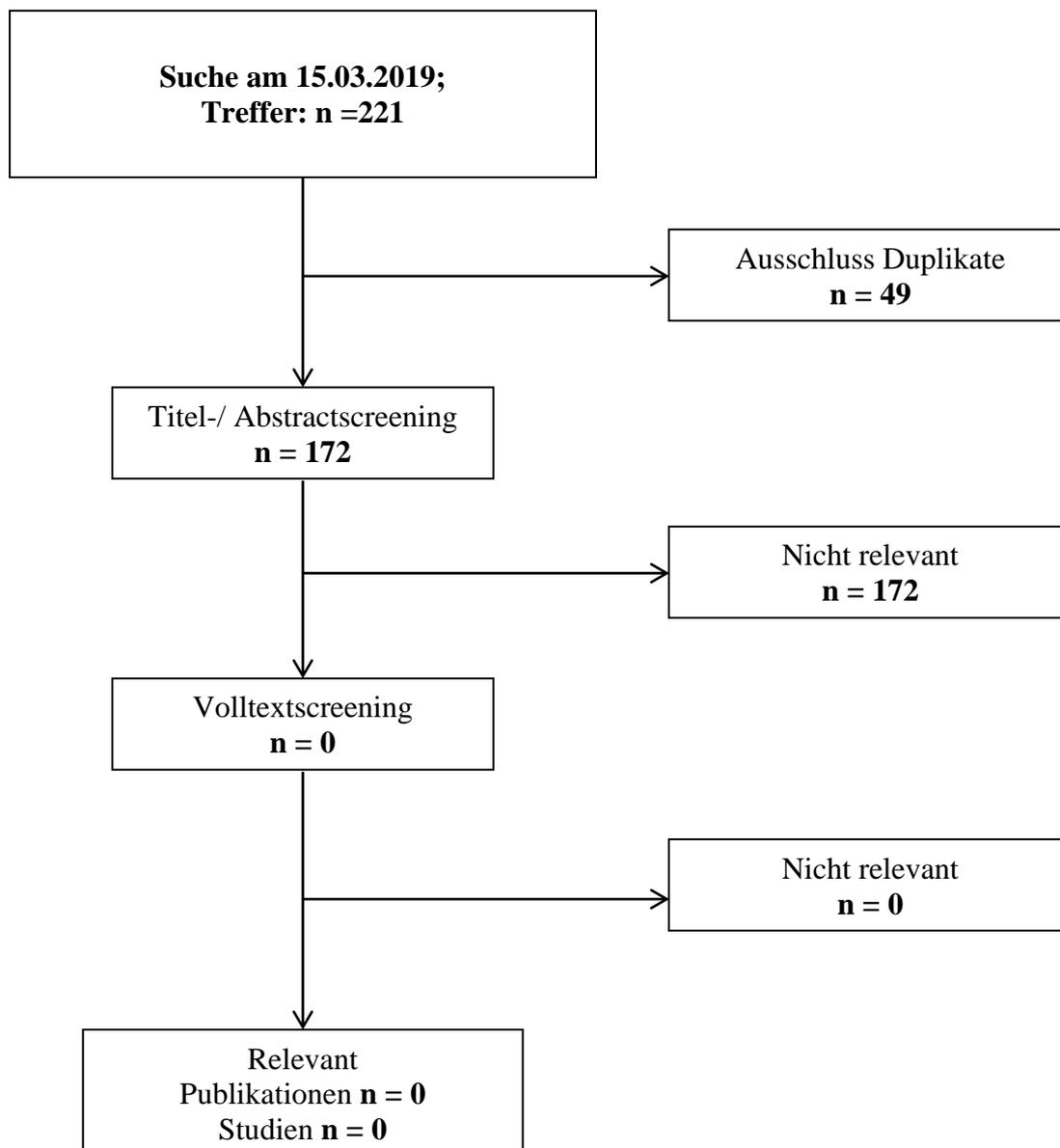


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A1

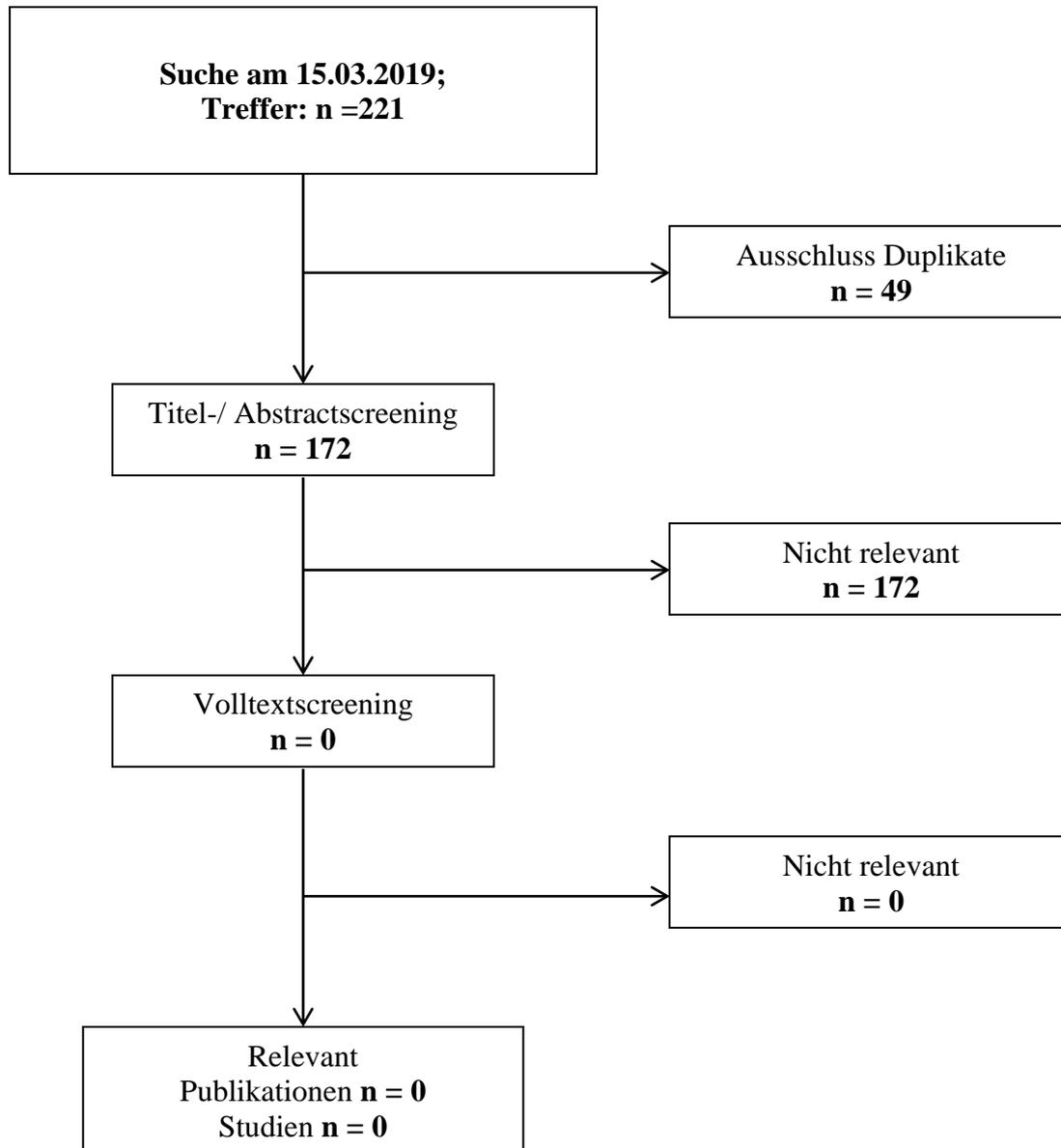


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A2

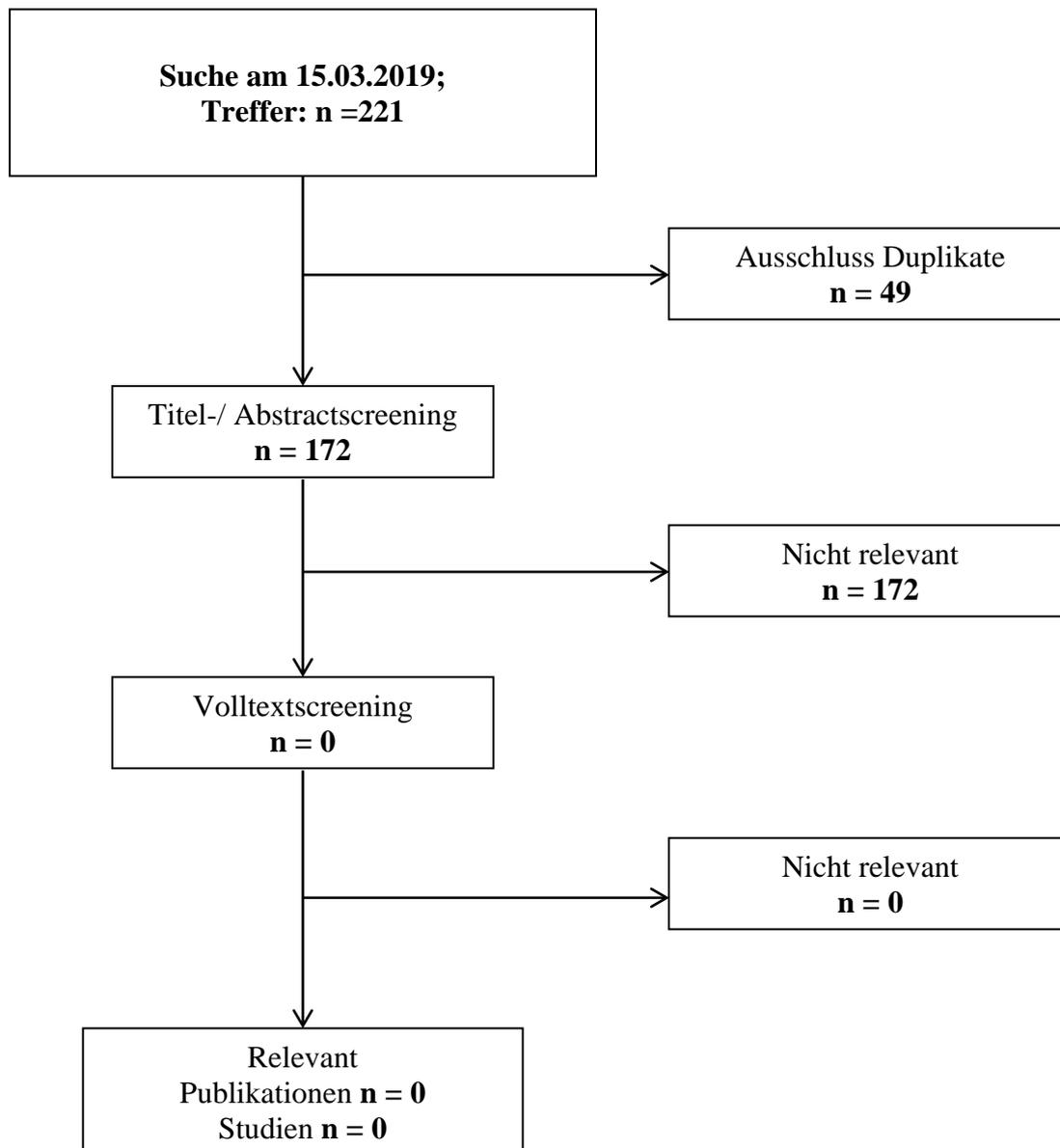


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A3

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)
Nicht zutreffend				
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 Recherche wurde am 15.03.2019 durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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])
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert						
-	-	-	-	-	-	-
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-8: 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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.

Für die FDC Empagliflozin/Linagliptin in der Therapie von Patienten mit T2DM, die mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und einer der FDC-Einzelkomponenten nicht ausreichend glykämisch kontrolliert sind, wurde bereits im Rahmen der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien 1275.9 und 1275.10 untersuchten Endpunkte bestätigt. Der medizinische Nutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin in der betrachteten Therapiesituation gilt somit als belegt und wird hier nicht weiter dargestellt. Zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid bei Patienten mit kardiovaskulärer Begleiterkrankung, Humaninsulin allein falls die bestimmten Kombinationspartner kontraindiziert, unverträglich oder unzureichend wirksam sind) konnte mangels geeigneter Studien weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich dargestellt werden. Aus diesen Gründen wird im Folgenden auf eine ausführliche Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-10: 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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<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.

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 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend.

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.

Für die FDC Empagliflozin/Linagliptin in der Therapie von Patienten mit T2DM, die mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und einer der FDC-Einzelkomponenten nicht ausreichend glykämisch kontrolliert sind, wurde bereits im Rahmen der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien 1275.9 und 1275.10 untersuchten Endpunkte bestätigt. Der medizinische Nutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin in der betrachteten Therapiesituation gilt somit als belegt und wird hier nicht weiter dargestellt. Zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid bei Patienten mit kardiovaskulärer Begleiterkrankung, Humaninsulin allein falls die bestimmten Kombinationspartner kontraindiziert, unverträglich oder unzureichend wirksam sind) konnten keine geeigneten, direkt vergleichenden Studien identifiziert werden. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs über die Brückenkomparatoren Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) + Metformin und Linagliptin + Metformin wurde geprüft. Auch dafür konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche in der Patientenpopulation A1

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1275.1	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Linagliptin qd 5 mg Als Monotherapie oder als fixes Kombinationspräparat±Metformin
1275.9	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo Jeweils +Linagliptin qd 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin qd 5 mg eingestellt waren
1275.10	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Linagliptin qd 5 mg oder Placebo qd Jeweils+Empagliflozin 10 mg oder 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1275.13	ja*	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Substudie 1) bzw. 52 Wochen (Substudie 2)	<u>Substudie 1:</u> FDC aus Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg + Placebo (jeweils qd)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Substudie 2: FDC aus Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 25 mg + Placebo (jeweils qd) Als Zweifachtherapie
1275.19	ja*	ja	abgeschlossen	52 Wochen	FDC aus Linagliptin 5 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg + Placebo (jeweils qd) (teilweise mit Auftitration auf Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg) als Zweifachtherapie
FDC: Fixkombination; qd: einmal täglich *nur für Zulassung in Japan					

Die Informationen der Tabelle 4-13 entsprechen dem Stand vom 15.03.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich in der Patientenpopulation A1 herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1275.1	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt.
1275.13	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt
1275.19	Kriterium E1 Patientenpopulation nicht erfüllt

Seitens von Boehringer Ingelheim liegen somit keine Studien zur ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid bei Patienten mit kardiovaskulärer Begleiterkrankung, Humaninsulin ohne Kombinationspartner falls diese kontraindiziert, unverträglich oder unzureichend wirksam sind) vor.

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien richtet sich nach den Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich in Tabelle 4-D und Tabelle

4-E. Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-14 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.3.1.1 differieren, da einmal nach direkt vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde. In Tabelle 4-14 wird nach Studien für indirekte Vergleiche für die vorliegenden Fragestellungen gesucht.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien in der Population A1 für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin + Linagliptin und mit einem geeigneten Brückenkomparator (Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin) wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials und EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Suchen in den Datenbanken fanden am 15.03.2019 und 20.03.2019 statt (siehe Anhang 4-A). Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

Die Suche nach Empagliflozin + Linagliptin im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 221 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=49) wurden die verbleibenden 172 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

In der Population A1 wurden für das zu bewertende Arzneimittel basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 170 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus

der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden n=2 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung zwei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab damit zwei relevante Publikationen, die sich auf die Studien 1275.9 (Softeland et al. 2017) und 1275.10 (Tinahones et al. 2017) beziehen (siehe Abbildung 4-6).

Die Suche nach RCT mit den möglichen Brückenkomparatoren Empagliflozin + Metformin und Linagliptin + Metformin ergab eine Trefferzahl von insgesamt 1.392 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=489) wurden die verbleibenden 903 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 903 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab keine relevante Publikation (siehe Abbildung 4-7).

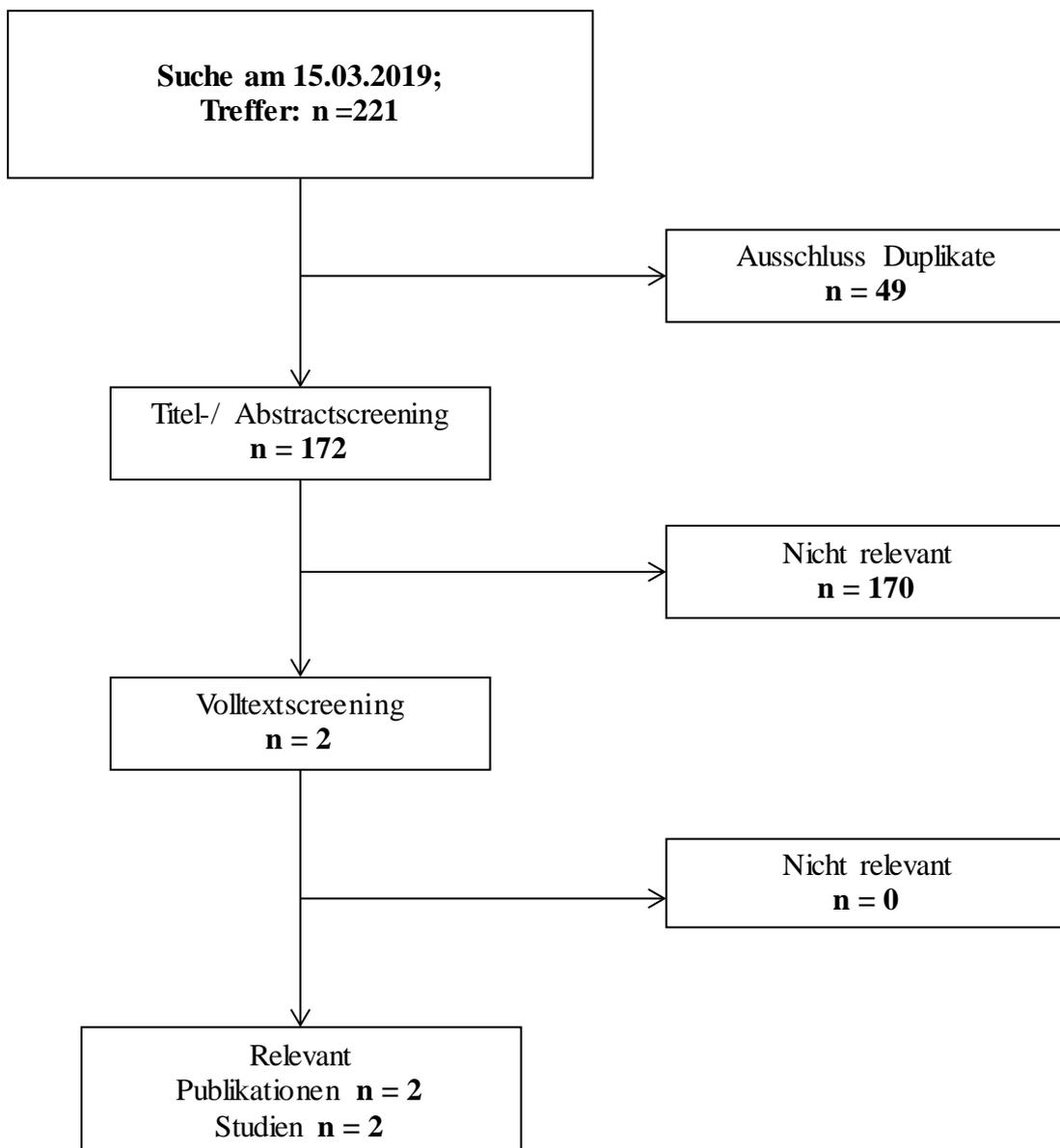


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Population A1

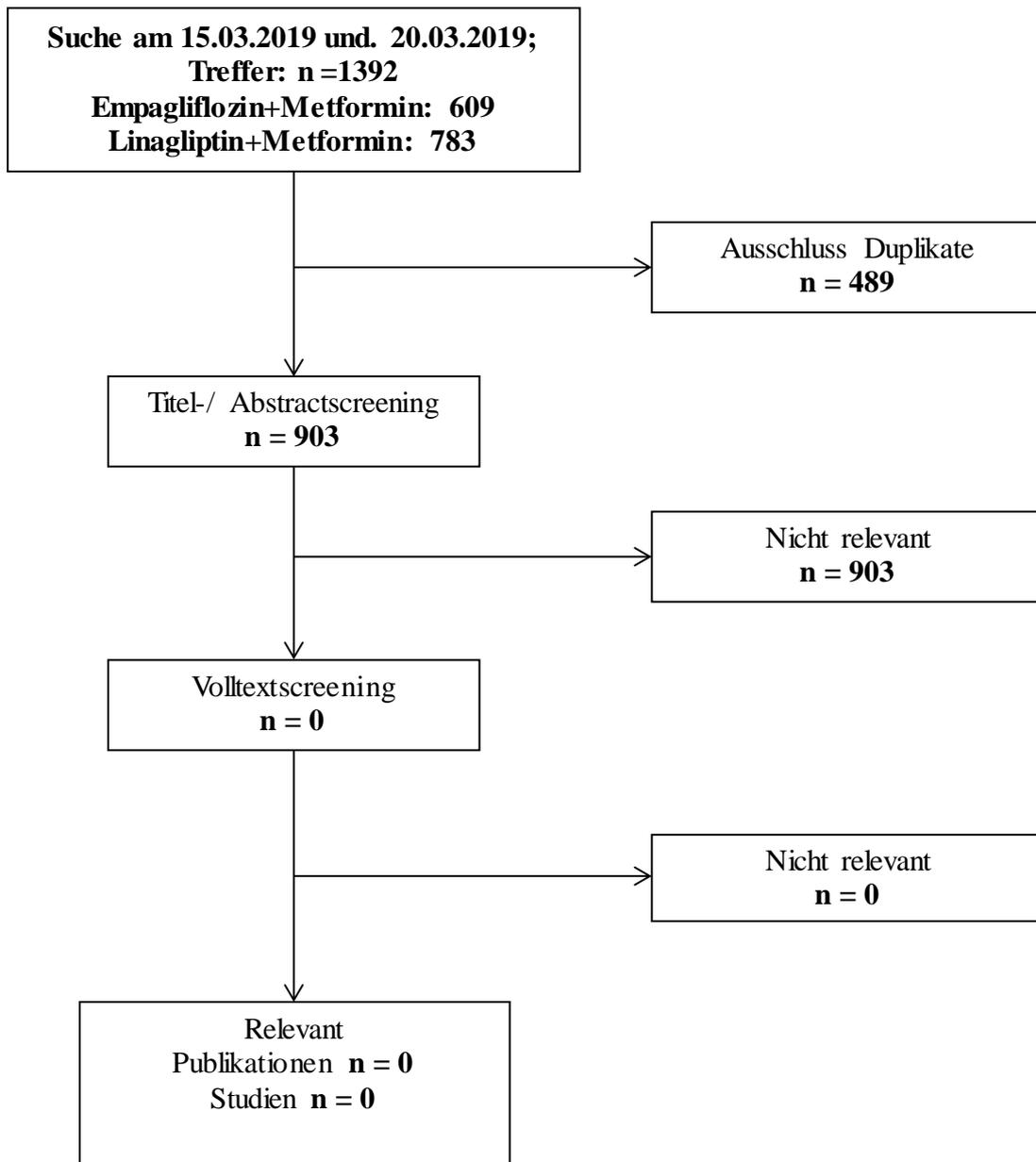


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator (Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin) für einen indirekten Vergleich in der Population A1

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie

in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Population A1			
1275.9	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.GOV 2016b) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2015b)	Ja	Ja (Softeland et al. 2017)
1275.10	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.GOV 2016a) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000b) Pharmnet.Bund (PharmNet.Bund 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2015a, 2019)	Ja	Ja (Tinahones et al. 2017)
Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator in Population A1			
Nicht zutreffend			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich auf den 15.03.2019. Die Studienregistersuche nach RCT mit Empagliflozin + Linagliptin ergab für die Population A1 zwei potentiell relevante Studien, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Studie 1275.9 wurde in drei der vier Register (Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP) und die Studie 1275.10 wurde in allen vier Registern identifiziert. Für Population A1 wurde keine relevante Studie mit einem geeigneten Brückenkomparator identifiziert.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-16: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Population A1						
1275.9	Ja	Ja	Nein	Ja (Boehringer Ingelheim 2016c)	Ja (ClinicalTrials.GO V 2016b; EU-Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2015b)	Ja (Softeland et al. 2017)
1275.10	ja	Ja	Nein	Ja (Boehringer Ingelheim 2016b)	Ja (ClinicalTrials.GO V 2016a; EU-Clinical Trials Register 0000b; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2015a, 2019)	Ja (Tinahones et al. 2017)
Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator in Population A1						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

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])
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.						

In der Population A1 wurden keine relevanten Studien mit Empagliflozin + Metformin bzw. Linagliptin + Metformin gegenüber Humaninsulin + Metformin identifiziert. Darüber hinaus wurden in den Populationen A2 und A3 keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wird daher verzichtet.

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.***

Es wurden keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: 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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-18: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	nicht zutreffend

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 4-20: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-21: 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>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich von FDC Empagliflozin/Linagliptin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich von FDC Empagliflozin/Linagliptin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	nicht zutreffend

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 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich von FDC Empagliflozin/Linagliptin mit der ZVT herangezogen.

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

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie verwendet.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es wurde keine nicht randomisierte vergleichende Studie zum Vergleich der Wirkstoffkombination FDC Empagliflozin/Linagliptin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 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*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	nicht zutreffend

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich, keine nicht randomisierte Studie und keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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.

Es liegen keine Studien mit einem direkten Vergleich der FDC Empagliflozin/Linagliptin gegen die ZVT Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein vor.

Unterstützende Evidenz zur Charakterisierung des Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin liefern die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 sowie der jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien beider Einzelsubstanzen (1218.22, CARMELINA und 1218.74, CAROLINA für Linagliptin sowie 1245.25, EMPA-REG OUTCOME für Empagliflozin), die nachfolgend beschrieben werden.

4.4.1.1 Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10

Die für die FDC Empagliflozin/Linagliptin vorliegenden Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 waren Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien mit parallelen Studienarmen und entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene waren nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Studie 1275.9

Design

Die Phase III-Studie 1275.9 war eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2016c). In parallelen

Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 10 mg und 25 mg im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zu Linagliptin 5 mg + Metformin, untersucht (Abbildung 4-8).

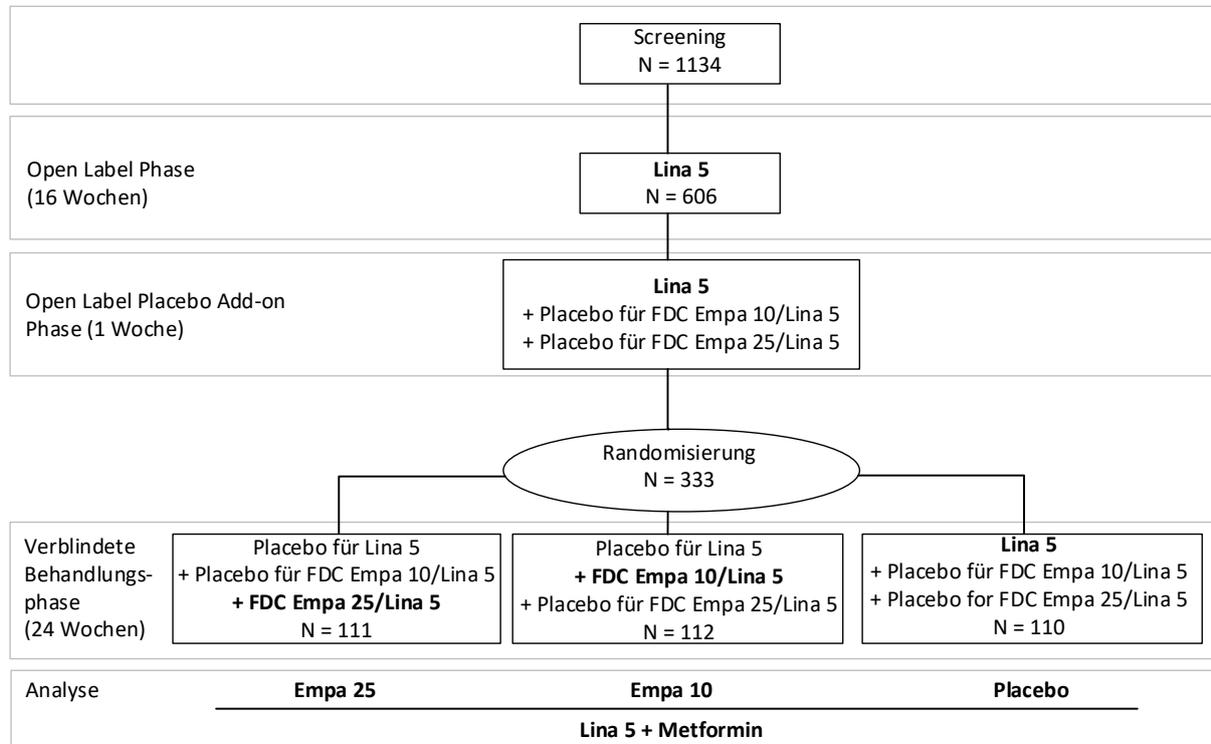


Abbildung 4-8: Design der Studie 1275.9 und Anzahl eingeschlossener Patienten

Die Studie begann mit einer 16-wöchigen Open Label-Behandlungsphase mit Linagliptin 5 mg. Es folgte eine einwöchige Open Label-Placebo-Add-on-Phase, in der die Behandlung mit Linagliptin 5 mg fortgesetzt wurde und die Patienten zusätzlich ein Placebo erhielten, um die anschließende Fixkombinationstherapie nachzuahmen. Die Metformin-Hintergrundtherapie wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurde. Im darauffolgenden randomisierten 24-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten die Patienten einmal täglich vier Tabletten (d.h. 2 x Placebo, 1 x Verum + 1 x Metformin). Der randomisierten 24-wöchigen Behandlungsphase folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

In der Studie wurden 333 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg; FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg; Linagliptin 5 mg) zu Beginn der 24-wöchigen Doppelblindphase randomisiert (siehe Abbildung 4-8). Alle Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit Metformin. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Interactive Voice and Web Response System (IXRS) erstellt. Die Stratifizierung für die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode erfolgte auf Basis des HbA1c (<8,5 %; ≥8,5 %) sowie der Nierenfunktion (normal; mild eingeschränkt) am Ende der 16-wöchigen Open Label-Behandlung (Visite 4) und anhand der geografischen Region (Europa; Asien; Nord- und Lateinamerika). Dreier-Blöcke zur

Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo (siehe Abbildung 4-8) bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline zu demonstrieren. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Veränderung der NPG und des Körpergewichtes nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline. Sicherheit wurde u.a. anhand des Auftretens und der Intensität von UE, SUE, der Häufigkeit von Hypoglykämien, kardiovaskulären und pankreatischen Ereignissen sowie UE von besonderem Interesse bewertet. Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Daten zur Open Label-Phase sind im Studienbericht (Boehringer Ingelheim 2016c) beschrieben.

Studienpopulation

In der Studie 1275.9 wurden erwachsene Patienten mit T2DM mit einem BMI ≤ 45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2016c). Die Patienten mussten eine Metforminbehandlung mit unveränderter Dosis für mindestens 12 Wochen vor Beginn der Open Label-Behandlung erhalten. Für den Einschluss in die 16-wöchige Open Label-Behandlungsphase mit Linagliptin musste der HbA1c-Wert der Patienten zwischen $\geq 8,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen. Für den Einschluss in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase musste der HbA1c-Wert der Patienten eine Woche vor Beginn dieser Phase zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen.

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

Hinsichtlich demografischer Charakteristika und klinischer Parameter waren alle drei Behandlungsarme (FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg + Metformin vs. FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg + Metformin vs. Linagliptin 5 mg + Metformin) zum Zeitpunkt der Randomisierung vergleichbar (Boehringer Ingelheim 2016c). Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 55,2 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (60,2 %) und weiß (58,4 %). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 7,97%, der mittlere NPG bei 167,0 mg/dl und das mittlere Körpergewicht bei 85,05 kg. Der durchschnittliche BMI lag bei 30,24 kg/m².

Wirksamkeit

Die Addition von Empagliflozin zu Linagliptin 5 mg + Metformin resultierte in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA1c nach 24-wöchiger Behandlung von Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM. Der Effekt war dabei in beiden Dosisgruppen (Empagliflozin 10 mg und 25 mg) vergleichbar und ging mit einer deutlichen Erhöhung der Responderraten (Patienten, die nach 24 Wochen einen HbA1c $< 7,0$ % erreichten) gegenüber Placebo einher. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-F und Abbildung 4-9 zusammengefasst.

Tabelle 4-F: Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 (primärer Endpunkt), Studie 1275.9, Full Analysis Set

	HbA1c [%] nach 24 Wochen					
	N	Veränderung zu Baseline		Differenz zu Placebo		
		MWD (SE)	Adjust. MW (SE)	Adjust. MWD (SE)	95 %-KI	p-Wert
Empa 10	109	-0,67 (0,10)	-0,65 (0,08)	-0,79 (0,12)	(-1,02; -0,55)	<0,0001
Empa 25	110	-0,62 (0,09)	-0,56 (0,08)	-0,70 (0,12)	(-0,93; -0,46)	<0,0001
Placebo	106	0,07 (0,10)	0,14 (0,09)			

**HbA1c Responderanalyse
(Patienten mit Zielwert <7.0 % nach 24 Wochen)**

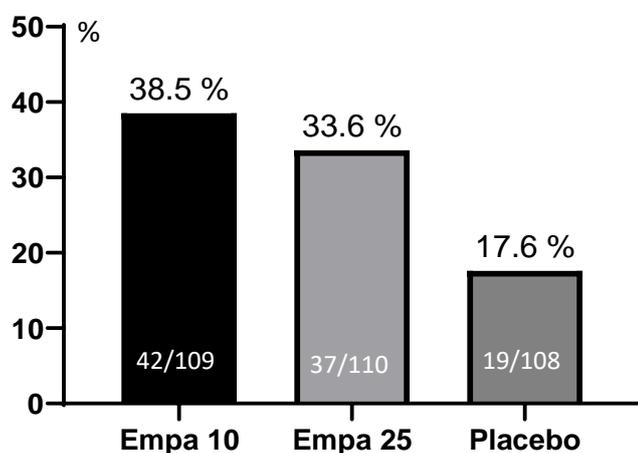


Abbildung 4-9: HbA1c-Responderanalyse, Studie 1275.9, Full Analysis Set (Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)

Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte Veränderung der NPG nach 24 Wochen und Gewichtsveränderung nach 24 Wochen waren konsistent mit den Ergebnissen des primären Endpunktes. Die Addition von Empagliflozin zu Linagliptin 5 mg + Metformin führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktionen der NPG (Adjust. MWD zu Placebo, Empagliflozin 10 mg: -32,4 mg/dl, 95 %-KI [-41,7; -23,0]; p<0,0001; Empagliflozin 25 mg: -37,7 mg/dl, 95 %-KI [-47,0; -28,3]; p<0,0001) sowie des Körpergewichtes (Adjust. MWD zu Placebo, Empagliflozin 10 mg: -2,77 kg, 95 %-KI [-3,47; -2,07]; p<0,0001; Empagliflozin 25 mg: -2,22 kg, 95 %-KI [-2,92; -1,52]; p<0,0001) nach 24 Wochen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse traten in der verblindeten, 24-wöchigen Behandlungsphase mit den folgenden Häufigkeiten auf: Empagliflozin 10 mg 55,4%, Empagliflozin 25 mg 51,8% und Placebo 68,2 %, die entsprechenden Raten für schwerwiegende UE (SUE) waren 5 Patienten

(4,5 %), 4 Patienten (3,6 %) und 10 Patienten (9,1 %). UE die zu vorzeitigem Behandlungsabbruch führten waren selten: Empagliflozin 10 mg N = 2 (1,8 %), Empagliflozin 25 mg: keine, Placebo: N = 2 (1,8 %).

In der Studie 1275.9 traten insgesamt nur wenige Hypoglykämien auf: Empagliflozin 10 mg: keine, Empagliflozin 25 mg: N = 3 (2,7 %), Placebo: N = 1 (0,9 %). Diese waren operationalisiert als bestätigte Hypoglykämien, d.h. hypoglykämisches UE mit Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl oder Dokumentation, dass Fremdhilfe erforderlich war. Adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse traten lediglich in der Placebo-Gruppe auf (bestätigt in einem Patienten). Alle adjudizierten pankreatischen Ereignisse waren asymptomatische pankreatische Hyperenzymämien: Empagliflozin 10 mg: N = 3 (2,7 %), Empagliflozin 25 mg: N = 3 (2,7 %), Placebo: N = 1 (0,9%). Genitalinfektionen traten insgesamt in wenigen Patienten auf: Empagliflozin 10 mg: N = 3 (2,7 %), Empagliflozin 25 mg: N = 5 (4,5 %), Placebo: N = 2 (1,8%).

Studie 1275.10

Design

Die Studie 1275.10 war eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2016b). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin 5 mg im Vergleich zu Placebo als Add-on zu Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) + Metformin untersucht (Abbildung 4-10).

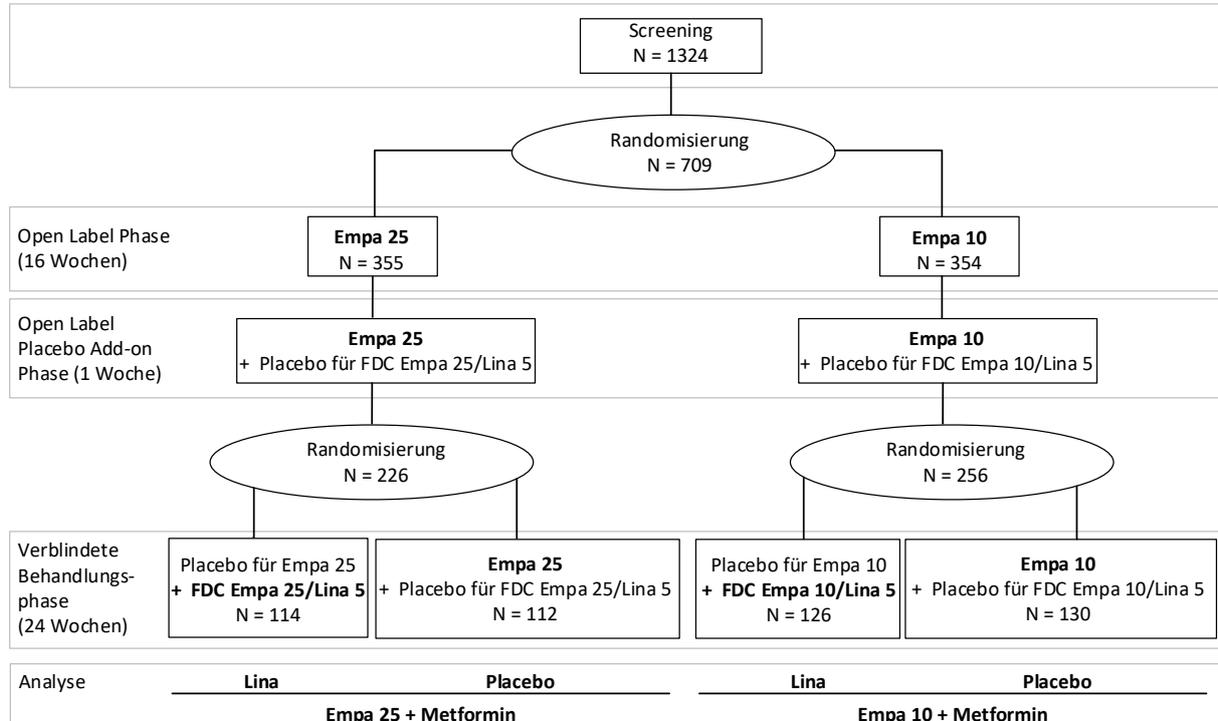


Abbildung 4-10: Design der Studie 1275.10 und Anzahl eingeschlossener Patienten

Die Studie begann mit einer 16-wöchigen Open Label-Behandlungsphase mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg). Es folgte eine einwöchige Open Label-Placebo-Add-on-Phase, in der die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) fortgesetzt wurde und die Patienten zusätzlich ein Placebo erhielten, um die anschließende Fixkombinationstherapie nachzuahmen. Die Metformin-Hintergrundtherapie wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurde. Im darauffolgenden randomisierten 24-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten einmal täglich drei Tabletten (d.h. 1 x Placebo, 1 x Verum + 1 x Metformin). Der randomisierten 24-wöchigen Studienperiode folgte eine einwöchige Follow-up-Phase.

In der Studie wurden 709 Patienten zunächst mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Open Label-Arme Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg randomisiert (siehe Abbildung 4-10). Nach der 16-wöchigen Open Label-Behandlung und einer einwöchigen Add-on-Phase wurden die Patienten dann für die doppelblinde Behandlungsphase im Studienteil mit Empagliflozin 10 mg und im Studienteil mit Empagliflozin 25 mg in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die jeweils beiden Gruppen Linagliptin 5 mg im Vergleich zu Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems Interactive Voice and Web Response System (IXRS) erstellt. Die Stratifizierung für die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode erfolgte auf Basis des HbA1c (<8,5 %; ≥8,5 %) sowie der Nierenfunktion (normal; mild eingeschränkt) am Ende der 16-wöchigen Open Label-Behandlung (Visite 4) und anhand der geografischen Region (Europa; Nord- und Lateinamerika). Vierer-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) sorgten für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Linagliptin 5 mg gegenüber Placebo als Add-on zu Empagliflozin 10 mg + Metformin oder als Add-on zu Empagliflozin 25 mg + Metformin bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline zu demonstrieren. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war Veränderung der NPG nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline. Sicherheit wurde u.a. anhand des Auftretens und der Intensität von UE, SUE, der Häufigkeit von Hypoglykämien, kardiovaskulären und pankreatischen Ereignissen sowie UE von besonderem Interesse bewertet. Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Daten zur Open Label-Phase sind im Studienbericht (Boehringer Ingelheim 2016b) beschrieben.

Studienpopulation

In der Studie 1275.10 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤ 45 kg/m² mit ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2016b). Die Patienten mussten eine Metforminbehandlung mit unveränderter Dosis für mindestens 12 Wochen vor Beginn der Open Label-Behandlung erhalten. Für den Einschluss in die 16-wöchige Open Label-Behandlungsphase musste der HbA1c-Wert der Patienten zwischen $\geq 8,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen. Für den Einschluss in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase musste der HbA1c-Wert der Patienten eine Woche vor Beginn dieser Phase zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen.

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

Hinsichtlich demografischer Charakteristika und klinischer Parameter waren die jeweils zwei Behandlungsarme (Linagliptin 5 mg vs. Placebo) in den beiden Studienteilen (Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg) zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der verblindeten Behandlungsphase vergleichbar (Boehringer Ingelheim 2016b). Das mittlere Alter aller Patienten im Empagliflozin 10 mg-Studienteil lag bei 56,7 Jahren, im Empagliflozin 25 mg-Studienteil bei 56,3 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten in jedem Studienteil war männlich (Empagliflozin 10 mg-Studienteil: 56,3 %, Empagliflozin 25 mg-Studienteil: 52,3 %). Die Mehrheit war jeweils weiß (Empagliflozin 10 mg-Studienteil: 96,8 %, Empagliflozin 25 mg-Studienteil: 96,8 %). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,03 (Empagliflozin 10 mg-Studienteil) bzw. 7,85 (Empagliflozin 25 mg-Studienteil) und der mittlere NPG bei 158,3 mg/dl (Empagliflozin 10 mg-Studienteil) bzw. 153,8 mg/dl (Empagliflozin 25 mg-Studienteil).

Wirksamkeit

Die Addition von Linagliptin 5 mg zu Empagliflozin 10 mg + Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg + Metformin resultierte in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA1c nach 24-wöchiger Behandlung von Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM. Die signifikante Reduktion spiegelte sich auch in den mehr als verdoppelten Responder-Raten für Patienten, die nach 24 Wochen einen HbA1c <7 % erreichten, wider. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-G und Abbildung 4-11 zusammengefasst.

Tabelle 4-G: Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 (primärer Endpunkt), Studie 1275.10, Full Analysis Set

		HbA1c [%] nach 24 Wochen					
		Veränderung zu Baseline			Differenz zu Placebo		
		N	MWD (SE)	Adjust. MWD (SE)	Adjust. MWD (SE)	95 %-KI	p-Wert
Empa 10 + Met	Lina 5	122	-0,55 (0,08)	-0,53 (0,07)	-0,32 (0,10)	(-0,52; -0,13)	0,0013
	Placebo	125	-0,21 (0,07)	-0,21 (0,07)			
Empa 25 + Met	Lina 5	109	-0,60 (0,07)	-0,58 (0,07)	-0,47 (0,10)	(-0,66; -0,28)	<0,0001
	Placebo	108	-0,13 (0,07)	-0,10 (0,07)			

**Studie 1275.10: HbA1c-Responderanalyse
(Patienten mit Zielwert <7.0 % nach 24 Wochen)**

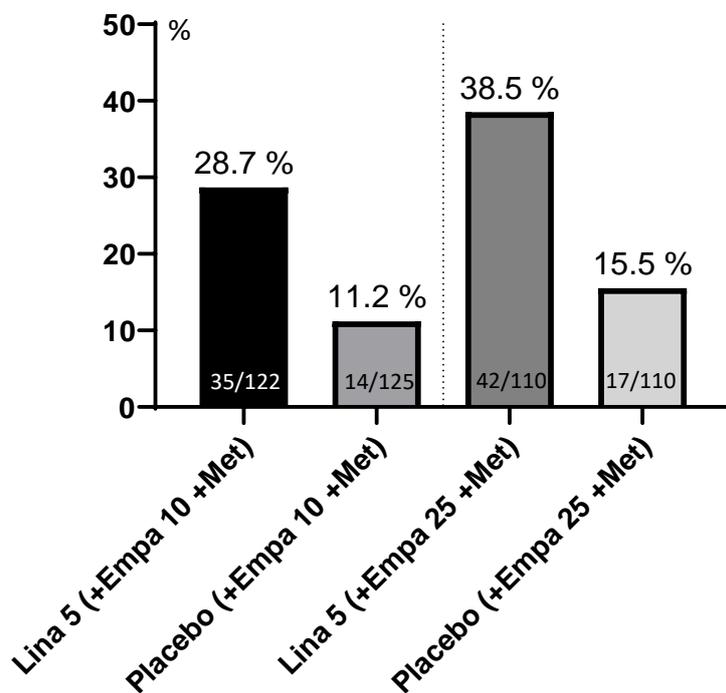


Abbildung 4-11: HbA1c-Responderanalyse, Studie 1275.10, Full Analysis Set (Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet)

Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt Veränderung der NPG nach 24 Wochen waren konsistent mit den Ergebnissen des primären Endpunktes. Die Addition von Linagliptin 5 mg zu Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg + Metformin führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktionen der NPG (Adjust. MWD zu Placebo, Linagliptin 5 mg [+ Empagliflozin 10 mg + Metformin]: -11,7 mg/dl, 95 %-KI [-20,6; -2,8]; $p = 0,0103$; Linagliptin 5 mg [+ Empagliflozin 25 mg + Metformin]: -7,9 mg/dl, 95 %-KI [-15,6; -0,2]; $p = 0,0452$) nach 24 Wochen. Die Analyse des Körpergewichtes nach 24 Wochen deutete auf einen gewichtsneutralen Effekt hin (Adjust. MWD zu Placebo, Linagliptin 5 mg [+ Empagliflozin 10 mg + Metformin]: 0,60 kg, 95 %-KI [-0,10; 1,30]; $p = 0,0945$; Linagliptin 5 mg [+ Empagliflozin 25 mg + Metformin]: 0,09 kg, 95 %-KI [-0,63; 0,82]; $p = 0,8008$).

Sicherheit

Die Gesamtraten an UE in der verblindeten, 24-wöchigen Behandlungsphase lagen im Empagliflozin 10 mg-Studienteil bei 48,4 % vs. 55,5 % (Linagliptin 5 mg vs. Placebo) und im Empagliflozin 25 mg-Studienteil bei 52,7 % vs. 58,9 % (Linagliptin 5 mg vs. Placebo). Der Anteil an Patienten mit SUE war in allen Behandlungsarmen niedrig (Empagliflozin 10 mg-Studienteil: $N = 4$ [3,2 %] vs. $N = 5$ [3,9 %]; Empagliflozin 25 mg-Studienteil: $N = 3$ [2,7 %] vs. $N = 4$ [3,6 %]; jeweils Linagliptin 5 mg vs. Placebo), gleiches galt für Patienten mit UE die zu vorzeitigem Behandlungsabbruch führten (Empagliflozin 10 mg-Studienteil: $N = 4$ [3,2 %]

vs. N = 3 [2,3 %]; Empagliflozin 25 mg-Studienteil: N = 3 [2,7 %] vs. N = 3 [2,7 %]; jeweils Linagliptin 5 mg vs. Placebo).

Im Empagliflozin 10 mg-Studienteil traten keine Hypoglykämien auf, im Empagliflozin 25 mg-Studienteil bei 3 Patienten in der Placebo-Gruppe (keine in der Linagliptin 5 mg-Gruppe; bestätigte Hypoglykämien, operationalisiert als hypoglykämisches UE mit Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl oder Dokumentation, dass Fremdhilfe erforderlich war). Adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse traten lediglich im Empagliflozin 10 mg-Studienteil in der Placebo-Gruppe auf (bestätigt in zwei Patienten). Hinsichtlich adjudizierter pankreatitischer Ereignisse gab es im Empagliflozin 10 mg-Studienteil einen Patienten mit akuter Pankreatitis ohne Organversagen (Linagliptin 5 mg-Gruppe) und im Empagliflozin 25 mg-Studienteil einen Patienten mit akuter Pankreatitis ohne Organversagen (Linagliptin 5 mg-Gruppe) und zwei Patienten mit asymptomatischer pankreatischer Hyperenzymämie (Placebo-Gruppe). Genitalinfektionen traten mit den folgenden Häufigkeiten auf: Empagliflozin 10 mg-Studienteil: N = 3 [2,4 %] vs. N = 4 [3,1 %]; Empagliflozin 25 mg-Studienteil: N = 3 [2,7 %] vs. N = 10 [8,9 %]; jeweils Linagliptin 5 mg vs. Placebo.

Zusammenfassung der Studien 1275.9 und 1275.10

Die Studien 1275.9 und 1275.10 in T2DM-Patienten, die mit Metformin und jeweils einer der beiden Einzelkomponenten der FDC Empagliflozin/Linagliptin keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten, untersuchten den Einfluss einer Add-on Therapie mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg zusätzlich zu Linagliptin 5 mg + Metformin (1275.9) sowie einer Add-on Therapie mit dem DPP-4-Inhibitor Linagliptin 5 mg zusätzlich zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg + Metformin (1275.10). In beiden Studien resultierte die Add-on Therapie mit Empagliflozin bzw. Linagliptin in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen. Die positiven Ergebnisse spiegelten sich in den Responderraten (Patienten mit einem HbA1c im Zielbereich < 7.0 % nach 24 Wochen) wider, die sich in den Add-on Empagliflozin- bzw. Linagliptin-Gruppen gegenüber Placebo nahezu bzw. mehr als verdoppelten. Der Effekt wurde bekräftigt durch die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte Veränderung der NPG (signifikant in beiden Studien) und Veränderung des Körpergewichtes (Reduktion in 1275.9, neutral in 1275.10) nach 24 Wochen. Das Sicherheitsprofil der FDC Empagliflozin/Linagliptin war in beiden Studien günstig und in Übereinstimmung mit den bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen. Die Gesamtraten an UE, SUE und UE die zu vorzeitigem Therapieabbruch führten wurden durch die Add-on Therapie von Empagliflozin 10 mg oder 25 mg zu Linagliptin 5 mg + Metformin bzw. die Add-on Therapie von Linagliptin 5 mg zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg + Metformin nicht erhöht.

Beide Studien zeigten, dass eine Therapieeskalation mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin ausgehend von den Kombinationen Empagliflozin + Metformin oder Linagliptin + Metformin mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Blutzuckerkontrolle verbunden mit einem günstigen Sicherheitsprofil einhergeht. Die FDC Empagliflozin/Linagliptin eignet sich somit für eine wirksame und sichere Dreifachtherapie aus Metformin, DPP-4-Inhibitor und SGLT-2-Inhibitor im Sinne der aktuellen DDG Praxisempfehlung (Landgraf et al. 2018).

4.4.1.2 Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1218.22 (CARMELINA)

Die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin wurde in der Outcome-Studie 1218.22 untersucht. Es handelte sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie mit parallelen Studienarmen, die damit der Evidenzstufe Ib entspricht. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene waren nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Design

Die Phase III-Studie 1218.22 war eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie (Boehringer Ingelheim 2018). In zwei parallelen Gruppen wurde die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin 5 mg mit Placebo verglichen, jeweils als Add-on zu medizinisch indizierter, leitliniengerechter, durch den Prüfarzt bestimmter antidiabetischer Hintergrundtherapie (Standard of care, SoC). Die Einnahme von Linagliptin 5 mg oder Placebo erfolgte einmal täglich.

Insgesamt 6.991 Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (makrovaskuläre oder renale Vorerkrankung) wurden im Zuteilungsverhältnis von 1:1 zu Linagliptin 5 mg (3.499 Patienten) oder Placebo (3.492 Patienten) randomisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems Interactive Response Technology (IRT) erstellt. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa [plus Südafrika], Asien).

Das primäre Ziel der Studie war, die Nichtunterlegenheit von Linagliptin 5 mg gegenüber Placebo, jeweils als Add-on zu SoC, im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse zu zeigen. Der korrespondierende primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-3, definiert als eines der adjudizierten Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall.

Da die Studie ereignisgesteuert war gab es keine festgeschriebene Studiendauer. Der geplante Beobachtungszeitraum belief sich auf 54 Monate ab Randomisierung des ersten Patienten. Jeder Patient konnte bis zum Ende der Studie behandelt werden. Es war geplant, die Studie bis zum Auflaufen von mindestens 611 Patienten mit einem durch das Clinical Event Committee adjudizierten Zielereignis für den primären Endpunkt MACE-3 durchzuführen.

Studienpopulation

In der Studie 1218.22 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤ 45 kg/m² und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2018). Die Patienten durften antidiabetische Hintergrundtherapie (SoC) erhalten, Therapie mit zusätzlichen DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitoren war jedoch nicht erlaubt. Die

antidiabetische Hintergrundtherapie sollte für mindestens 8 Wochen vor Randomisierung stabil (d.h. unveränderte Dosis, bei Insulin max. 10% Änderung der mittleren Tagesdosis) gewesen sein.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika und klinischer Parameter waren die zwei Behandlungsarme (Linagliptin 5 mg vs. Placebo) vergleichbar (Boehringer Ingelheim 2018). Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 65,9 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (62,9 %). Die Mehrheit der Patienten war weiß (80,2 %). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,0 und die mittlere eGFR bei 54,6 ml/min/1,73 m². Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,0 %) wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Metformin behandelt.

Wirksamkeit

Die Analyse des primären, kombinierten, adjudizierten Endpunktes MACE-3 zeigte die Nichtunterlegenheit von Linagliptin 5 mg gegenüber Placebo (da das obere Limit des 95 %-KI unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheits-Grenze von 1,3 lag). Patienten, die mit Linagliptin 5 mg behandelt wurden, hatten demnach kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse waren über die einzelnen Komponenten von MACE-3 konsistent und sind in Abbildung 4-12 zusammengefasst. Die Endpunkte Gesamtmortalität (Hazard ratio 0,98 [95 %-KI 0,84; 1,13]) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Hazard ratio 0,90 [95 %-KI 0,74; 1,08]) zeigten ein ähnliches Ergebnis wie MACE-3 und dessen Komponenten (Boehringer Ingelheim 2018). Der kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt zeigte einen Behandlungsvorteil für Linagliptin gegenüber Placebo (Hazard ratio 0,86 [95 %-KI 0,78; 0,95], siehe Abbildung 4-12), dieser war getrieben durch die verminderte Progression der Albuminurie (Hazard ratio 0,86 [95 %-KI 0,78; 0,95]).

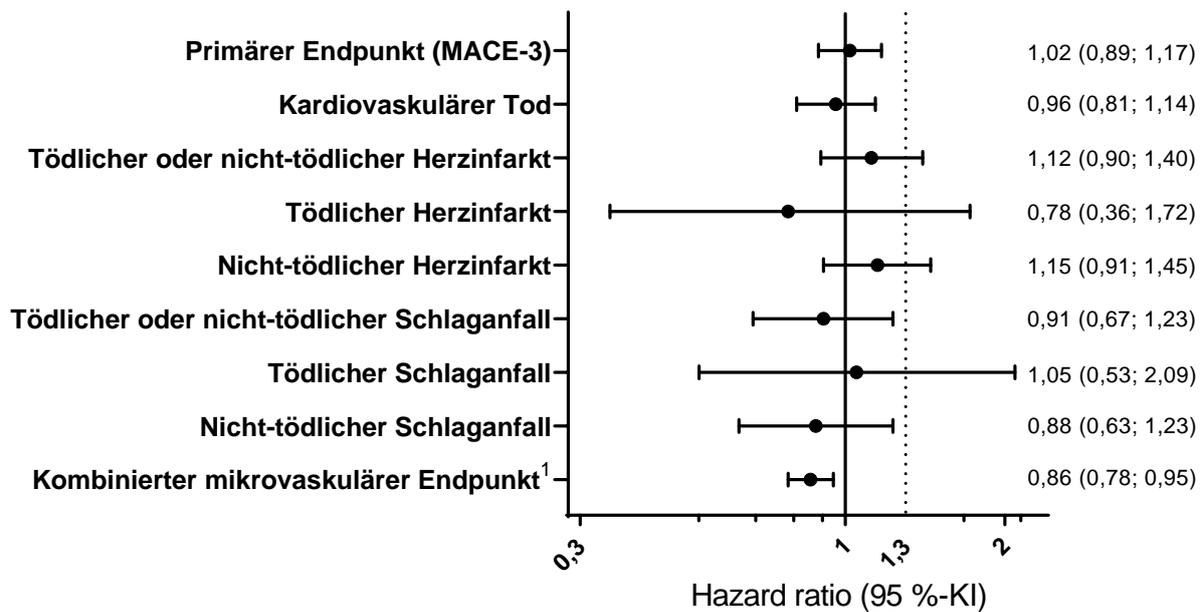


Abbildung 4-12: Cox-Regressionsanalyse für die Zeit bis zum ersten MACE-3 Ereignis inklusive der Ergebnisse für die MACE-3 Komponenten (primärer Endpunkt) und den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt, Studie 1218.22, Treated Set

Hazard Ratios berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung und geographischer Region.

1: Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten von: Tod durch Nierenversagen, anhaltendes terminales Nierenversagen, anhaltend um 50% gegenüber Baseline verminderte eGFR, fortschreitende Albuminurie, retinale Photokoagulation oder intravitreale Anti-VEGF-Therapie einer diabetischen Retinopathie oder Glaskörperblutung oder diabetesbedingte Blindheit

Sicherheit

Die Häufigkeiten von Patienten mit UE in der Studie 1218.22 waren 77,2 % für Linagliptin und 78,1 % für Placebo, die für Patienten mit SUE entsprechend 37,0 % vs. 38,5 %. Ähnlich viele Patienten in beiden Gruppen hatten UEs die zum vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation führten (10,3 % vs. 11,5 %). Die Raten an Patienten mit Hypoglykämien waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (29,7 % vs. 29,4 %).

4.4.1.3 Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1218.74 (CAROLINA)

In der kardiovaskulären Outcome-Studie CAROLINA wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu dem aktiven Komparator Sulfonylharnstoff (Glimepirid) untersucht.

Design

Die CAROLINA-Studie ist eine parallele, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Langzeitstudie von Linagliptin versus Sulfonylharnstoff, die der Evidenzstufe 1a entspricht.

Ihr Design erlaubt einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess für beide Behandlungsgruppen. Die untersuchten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide.

es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass valide Ergebnisse erwartet werden können.

Der primäre Endpunkt der CAROLINA war der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt der Zeit bis zum ersten Auftreten von entweder kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE). Weitere Endpunkte waren die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes (Time to Event), Nachhaltigkeit der Therapie, HbA1c-Veränderung gegenüber Baseline, Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtsänderung.

Studienpopulation

Die CAROLINA umfasste 6.033 Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhten kardiovaskulären Risiko. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko war definiert als entweder Vorliegen einer kardiovaskulären Vorerkrankung, oder nachgewiesene, gefäßbedingte Schädigung eines Endorgans, oder Alter von mehr als 70 Jahren oder Vorhandensein von mindestens 2 der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren, Bluthochdruck, Raucher, LDL-Cholesterinwerte über 135 mg/dl.

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und hatten seit 6,2 Jahren eine Diagnose von T2DM. 40 % waren Frauen, der mittlere HbA1c lag an Baseline bei 7,2%. 34,5 % hatten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei mehr als 6 Jahren.

Erste Ergebnisse

Das Studienziel der Nichtunterlegenheit gegenüber Glimperid wurde für den primären, kardiovaskulären Endpunkt erreicht. Hinsichtlich der Sicherheit entsprachen die Studienergebnisse dem von Linagliptin bereits bekannten Profil (Boehringer Ingelheim 2019). Die Publikation der Studienergebnisse ist Mitte des Jahres zum Kongress der American Diabetes Association (ADA) zu erwarten.

4.4.1.4 Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 (EMPA-REG-OUTCOME)

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin wurde in der Outcome-Studie 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME) untersucht. Es handelte sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie mit parallelen Studienarmen, die damit der Evidenzstufe Ib entspricht. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene waren nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, so dass die Ergebnisse als valide anzusehen sind.

Design

Die Phase III-Studie 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME) war eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie (Boehringer Ingelheim 2015). Ziel der Studie war die Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin in Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Behandlung erfolgte in drei Behandlungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) zusätzlich zu SoC, d.h. zusätzlich zu medizinisch indizierter, leitliniengerechter und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmter antidiabetischer Hintergrundtherapie. Die Einnahme von Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo erfolgte einmal täglich.

Insgesamt 7.028 Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 zu Empagliflozin 10 mg (2.347 Patienten), Empagliflozin 25 mg (2.344 Patienten) oder Placebo (2.337 Patienten) randomisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Systems Interactive Voice and Web Response System (IXRS) erstellt. Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren HbA1c (<8,5 % oder ≥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).

Das primäre Ziel der Studie war, die Nichtunterlegenheit der gepoolten Empagliflozin-Gruppen (10 mg und 25 mg) gegenüber Placebo, jeweils als Add-on zu SoC, im Hinblick auf den kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkt MACE-3 (eines der adjudizierten Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) zu zeigen. 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: oberes Limit des 95,02 %-KIs des Hazard Ratios <1,3) von Empagliflozin gegenüber Placebo für den primären Endpunkt MACE-3 und den zentralen sekundären Endpunkt MACE-4 (Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris als zusätzliches Ereignis zu MACE-3). Darauf folgten Tests auf Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo, zuerst für MACE-3 und danach für MACE-4.

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.

Studienpopulation

In der Studie 1245.25 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2015). Die Patienten durften antidiabetische Hintergrundtherapie (SoC) erhalten. Die antidiabetische Hintergrundtherapie sollte für mindestens 12 Wochen vor Randomisierung stabil (d.h.

unveränderte Dosis, bei Insulin max. 10 % Änderung der Tagesdosis bei Randomisierung) gewesen sein.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika und klinischer Parameter waren die Behandlungsarme (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo) vergleichbar (Boehringer Ingelheim 2015). Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 63,1 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war männlich (71,5 %) und weiß (72,4 %). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,07 und die mittlere eGFR bei 74,0 ml/min/1,73 m². Nahezu alle Patienten (98,2 %) erhielten antidiabetische Hintergrundtherapie und etwa drei Viertel (74,0 %) Metformin zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Wirksamkeit

Die Analyse des primären, kombinierten, adjudizierten Endpunktes MACE-3 zeigte die Nichtunterlegenheit sowie darüber hinaus die Überlegenheit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg Dosisgruppen gepoolt) gegenüber Placebo. Der Behandlungsvorteil war getrieben durch eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 38 %. Außerdem senkte Empagliflozin statistisch signifikant das Risiko für die Gesamtmortalität (um 32 %) gegenüber Placebo. Statistisch signifikante Risikoreduktionen unter Empagliflozin zeigten außerdem die Morbiditätsendpunkte Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (um 35 %), kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt (neuauftretende Makroalbuminurie, Verdopplung Serum Creatinin plus eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m², Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie, Tod durch Nierenversagen) und neue oder sich verschlechternde Nephropathie (um 38 % bzw. 39%). Abbildung 4-13 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Endpunkte der Studie 1245.25. Detaillierte Ergebnisse der Studie 1245.25 sind im Modul 4 D des Nutzendossiers zu Empagliflozin (Jardiance[®]) dargestellt und diskutiert (Boehringer Ingelheim 2016a).

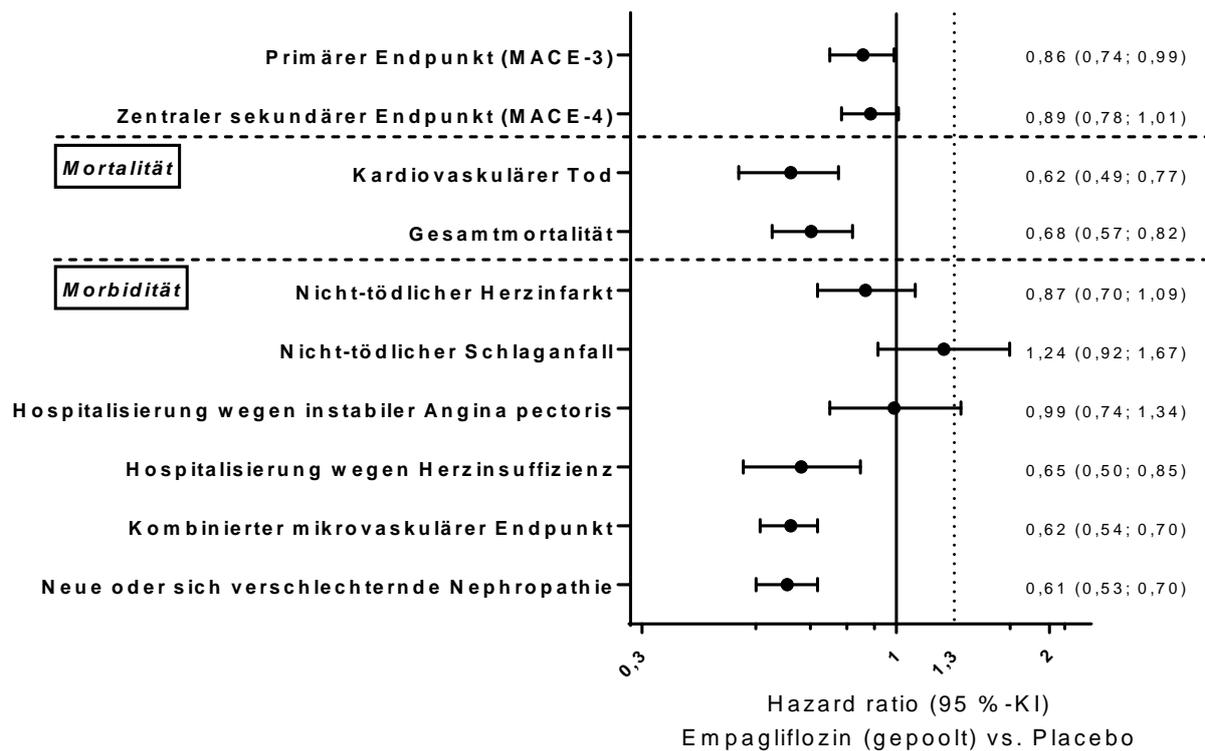


Abbildung 4-13: Cox-Regressionsanalysen für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte der Studie 1245.25 (inklusive des primären und zentralen sekundären Endpunktes), Treated Set Hazard Ratios berechnet mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-HbA1c, Baseline-eGFR und geographischer Region.

Sicherheit

Die Gesamtraten an Patienten mit UE in der Studie 1245.25 waren 90,2 % für Empagliflozin (beide Dosierungen) und 91,7 % für Placebo. Die Rate an Patienten mit SUE (38,2 % vs. 42,3 %) war etwas niedriger unter Empagliflozin, gleiches galt für Patienten mit UEs die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führten (17,3 % vs. 19,4 %). Die Häufigkeiten von Patienten mit bestätigten Hypoglykämien waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (27,8 % vs. 27,9 %). Die Häufigkeiten von Patienten mit Genitalinfektionen war in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe (6,4 %) größer als in der Placebo-Gruppe (1,8 %). 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 2015).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde folgende Kategorisierung verwendet (G-BA 2019c):

„Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:“

- **Erheblicher Zusatznutzen:** „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 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.“

- **Beträchtlicher Zusatznutzen:** „Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“
- **Geringer Zusatznutzen:** „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 § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“
- **Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen:** „Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.“
- **Kein Zusatznutzen:** „Es ist kein Zusatznutzen belegt.“
- **Geringerer Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels:** „Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Die Charakterisierung des Zusatznutzens der FDC Empagliflozin/Linagliptin, bezieht sich auf die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dies sind Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM, bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen der FDC zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Weiterhin ist die FDC Empagliflozin/Linagliptin bei Patienten indiziert, die bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden. Für den deutschen Versorgungsalltag sind nur Patienten, die bereits eine Kombination von Metformin und/oder Sulfonylharnstoff mit Empagliflozin erhalten relevant, da Linagliptin weder als Einzelsubstanz noch als FDC mit Metformin verfügbar ist.

Die ZVT wurde vom G-BA (G-BA 2017) wie folgt definiert:

Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein (wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind).

Die ZVT mit Empagliflozin oder Liraglutid galten ausschließlich für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gemäß den Einschlusskriterien der jeweiligen Outcome-Studien (Empagliflozin: EMPA-REG-OUTCOME Studie [Zinman et al. 2015], Liraglutid LEADER Studie [Marso et al. 2016]). Aufgrund der Abwesenheit von direkt vergleichenden Studien für die FDC Empagliflozin/Linagliptin gegen die ZVT und von Studien, die einen indirekten Vergleich ermöglichen würden, werden zur Charakterisierung des Zusatznutzens die Ergebnisse der vorhandenen Zulassungsstudien der FDC Empagliflozin/Linagliptin und der kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen sowie generelle Aspekte leitliniengerechter antidiabetischer Therapie herangezogen.

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf für die FDC Empagliflozin/Linagliptin ergibt sich hauptsächlich aus dem progredienten Charakter der Erkrankung T2DM, der sich in einem stufenweisen Therapieschema widerspiegelt, sowie aus patientenindividuellen Therapiezielen, die sich vor allem aus häufigen kardiovaskulären Begleiterkrankungen ergeben (American Diabetes Association 2019; Das et al. 2018; Davies et al. 2018; Landgraf et al. 2018).

Um die individuellen antidiabetischen Therapieziele zu erreichen, kann im Krankheitsverlauf eine Eskalation erforderlich werden, die zunächst eine Kombination von bis zu 3 OADs vorsieht, bevor sie in eine Insulintherapie mündet. Die Kombination von Metformin mit einem SGLT-2-Inhibitor und einem DPP-4-Inhibitor wird als wirksame und sichere Dreifachtherapie angesehen (Landgraf et al. 2018).

Bei der Kombination von OADs spielen neben den substanzspezifischen Eigenschaften auch die Komorbiditäten des Patienten eine Rolle, sodass sich bei leitliniengerechter Eskalation der Therapie stets eine individuell auf den Patienten abgestimmte optimale Kombination ergibt. Der therapeutische Bedarf für die FDC Empagliflozin/Linagliptin besteht daher im deutschen Versorgungsalltag vornehmlich bei Patienten, deren Blutzucker mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin oder Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert ist und die im nächsten Eskalationsschritt mit einem dritten OAD behandelt werden.

Die DDG empfiehlt explizit die Zweifachkombination von Metformin und Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität, und generell für Patienten mit T2DM eine Kombination von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Inhibitor als effektive und sichere Dreifachkombination. Weiterhin wird in komplizierten Therapie-situationen (Komedikation für Begleiterkrankungen) der Einsatz von Kombinationspräparaten als sinnvolle Strategie zur Vereinfachung der Therapie für den Patienten beschrieben (Landgraf et al. 2018).

Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin wurde in den Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 nachgewiesen. Sowohl die Addition von Linagliptin zu Empagliflozin + Metformin als auch die Addition von Empagliflozin zu Linagliptin + Metformin führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen. Die positiven Ergebnisse resultierten in einer verbesserten Blutzuckerkontrolle, die sich in den deutlich erhöhten Responder-Raten für Patienten, die einen HbA1c <7 % nach 24 Wochen erreichten, widerspiegelte. In der Studie 1275.9 wurde außerdem eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichtes durch Add-on Therapie mit Empagliflozin nachgewiesen.

Sicherheit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin zeigte in klinischen Studien ein günstiges Sicherheitsprofil, das gemäß der Fachinformation von Glyxambi® mit den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen übereinstimmt und keine zusätzlichen Nebenwirkungen mit sich bringt (EMA

2019). In den Studien 1275.9 und 1275.10 waren die Gesamtraten an UE, SUE und UE die zu vorzeitigem Therapieabbruch führten durch die Add-on Therapie von Empagliflozin 10 mg oder 25 mg zu Linagliptin 5 mg + Metformin bzw. die Add-on Therapie von Linagliptin 5 mg zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg + Metformin nicht erhöht.

Empagliflozin und Linagliptin bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin wurde in großen kardiovaskulären Outcome-Studien nachgewiesen (EMPA-REG OUTCOME, CARMELINA und CAROLINA) (Boehringer Ingelheim 2019; Rosenstock et al. 2019; Zinman et al. 2015). Darüber hinaus senkte Empagliflozin gegenüber SoC das Risiko für kardiovaskulären Tod, die Gesamtmortalität und das Risiko für weitere Morbiditätsendpunkte wie die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und den kombinierten renalen Endpunkt (Zinman et al. 2015). Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG OUTCOME-Studie hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung festgestellt (G-BA 2015). Zur Behandlung dieser Patientengruppe wird Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren im DMP Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen (G-BA 2019a). Demzufolge und leitliniengemäß sollte Empagliflozin für Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität die mit zwei OAD behandelt werden schon Teil der Therapie sein (Landgraf et al. 2018), wenn die glykämische Kontrolle eine weitere Eskalation der Therapie erfordert.

Besonderes Augenmerk bei Eskalation der Therapie in Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität sollte auf der kardiovaskulären Sicherheit der zusätzlichen Therapie liegen (Davies et al. 2018). Linagliptin stellt aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils und der nachgewiesenen kardiovaskulären Sicherheit (Boehringer Ingelheim 2019; Rosenstock et al. 2019) eine vorteilhafte Option dar. Darüber hinaus wurden in der CARMELINA-Studie günstige Effekte auf den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (Zeit bis Tod durch Nierenversagen, anhaltendes terminales Nierenversagen, anhaltend um 50% gegenüber Baseline verminderte eGFR, fortschreitende Albuminurie, retinale Photokoagulation oder intravitreale Anti-VEGF-Therapie einer diabetischen Retinopathie oder Glaskörperblutung oder diabetesbedingte Blindheit), primär getrieben durch die verminderte Progression der Albuminurie beobachtet. Die Eskalation mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin bedeutet außerdem, dass der Patient weiterhin mit OAD behandelt werden kann und sich die Gesamtzahl seiner Tabletten durch Einbindung der FDC nicht erhöht.

Ableitung des Zusatznutzens

Basierend auf den nachfolgend zusammengefassten Charakteristika einer Therapie mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) und Vorteilen im Vergleich zu der Humaninsulinbasierten ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin +

Liraglutid oder Humaninsulin allein) wird in Abwesenheit von direkt vergleichenden Studien ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) steht eine Kombination zweier etablierter OAD zur Verfügung, die durch folgende Charakteristika ausgezeichnet ist:

- Klinisch relevante blutzuckersenkende Wirksamkeit beider Kombinationspartner, sowie klinisch relevante zusätzliche blutzuckersenkende Wirksamkeit bei Patienten, die mit einer Zweierkombination aus Metformin und einer der beiden Einzelkomponenten keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen
- Günstiges Sicherheitsprofil, das dem der beiden Einzelsubstanzen entspricht
- Nachgewiesene kardiovaskuläre Sicherheit der Einzelsubstanzen, mit günstigen Effekten auf Mortalität (kardiovaskulär und gesamt), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und den kombinierten renalen Endpunkt (Neuaufretende Makroalbuminurie, Verdopplung Serum Creatinin plus $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$, Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie, Tod durch Nierenversagen) durch Empagliflozin, sowie günstigen Effekten auf den kombinierten mikrovaskulären Endpunkt primär getrieben durch die verminderte Progression der Albuminurie durch Linagliptin
- Compliance-fördernde Einnahme einer Tablette mit einmal täglicher, oraler Gabe

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin bedient einen in aktuellen Therapieleitlinien beschriebenen therapeutischen Bedarf, der bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter zwei OAD besteht. Für Patienten, die bereits Empagliflozin (+ Metformin) bekommen und vor dem nächsten Eskalationsschritt stehen, ergeben sich die in Abbildung 4-14 zusammengefassten Vorteile, wenn sie als nächstes mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (+ Metformin) behandelt werden und eine Umstellung auf Humaninsulin noch nicht indiziert ist, vom Patienten vorerst abgelehnt wird oder die Insulintherapie aus anderen Gründen hinausgezögert werden soll (Landgraf et al. 2018).

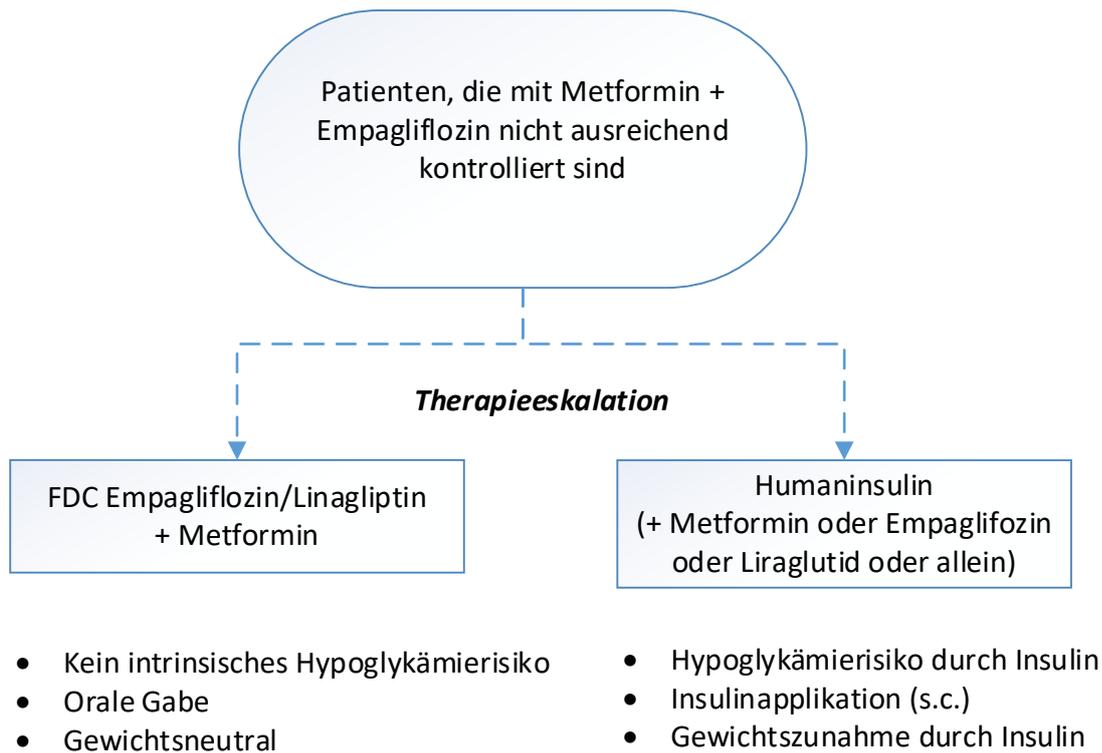


Abbildung 4-14: Therapieeskalation von Patienten, deren Blutzucker mit Metformin + Empagliflozin nicht ausreichend kontrolliert ist und Vorteile der FDC Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der Humaninsulin-basierten ZVT

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 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> • bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monokomponenten 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
von Glyxambi nicht zur glykämischen Kontrolle ausreichen	

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde keine nicht randomisierte Studie verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

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).

Es wurden keine Studien eingeschlossen.

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. American Diabetes Association 2019. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care 42 (Supplement 1), S. 1–204.
2. Boehringer Ingelheim 2015. *Studienbericht Studie 1245.25* Document Number: c02695839-01. *Data on File*.
3. Boehringer Ingelheim 2016a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Empagliflozin (Jardiance®) - Modul 4 D: Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1376/2016-02-26_Modul4D_Empagliflozin.pdf, abgerufen am: 04.01.2019.
4. Boehringer Ingelheim 2016b. *Studienbericht Studie 1275.10* Document number: c02714511-02. *Data on file*.
5. Boehringer Ingelheim 2016c. *Studienbericht Studie 1275.9* Document number: c02820144-02. *Data on file*.
6. Boehringer Ingelheim 2018. *Studienbericht Studie 1218.22* Document number: c22196815-01. *Data on file*.
7. Boehringer Ingelheim 2019. *Boehringer Ingelheim and Lilly's CAROLINA® cardiovascular outcome trial for Trajenta® meets primary endpoint of non-inferiority compared to glimepiride*. Verfügbar unter: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-top-line>, abgerufen am: 22.03.2019.
8. ClinicalTrials.GOV 2016a. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes: NCT01778049 / 1275.10 2012-002271-34*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.
9. ClinicalTrials.GOV 2016b. *Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01734785 / 1275.9 2012-002270-31*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.
10. Das S. R., Everett B. M., Birtcher K. K. et al. 2018. *2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2*

- Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways.* Journal of the American College of Cardiology 72 (24), S. 3200–3223.
11. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. et al. 2018. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetes Care 41 (12), S. 2669–2701.
 12. EMA 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file.*
 13. EU-Clinical Trials Register 0000a. *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 / 1275.9.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31, abgerufen am: 15.03.2019.
 14. EU-Clinical Trials Register 0000b. *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 / 1275.10.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019.
 15. G-BA 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin: Vom 5. Februar 2015.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3100/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_TrG.pdf, abgerufen am: 29.12.2015.
 16. G-BA 2017. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2016-B-046 Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. Data on File.*
 17. G-BA 2019a. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinien/DMP-A-RL): Servicedokument zum Beschluss vom 17. Januar 2018 über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5545/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_Servicedokument.pdf, abgerufen am: 28.03.2019.
 18. G-BA 2019b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinien/DMP-A-RL).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
 19. G-BA 2019c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 05.04.2019.
 20. 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: 10.12.2018.
21. IQWiG 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, abgerufen am: 10.12.2018.
 22. 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: 10.12.2018.
 23. IQWiG 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*: Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 10.12.2018.
 24. Landgraf R., Kellerer M., Fach E et al. 2018. *DDG-Praxisempfehlung: Therapie des Typ-2-Diabetes. Supplement*. Diabetologie und Stoffwechsel 13 (S02), S. 144–165.
 25. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. 2016. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 375 (4), S. 311–322.
 26. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. British Medical Journal 2010 (340), S. c869.
 27. PharmNet.Bund 0000. *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 / 1275.10*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
 28. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O. E. et al. 2019. *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA 321 (1), S. 69-79.
 29. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials*. Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.
 30. Softeland E., Meier J. J., Vangen B., Toorawa R., Maldonado-Lutomirsky M. und Broedl U. C. 2017. *Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial*. Diabetes Care 40 (2), S. 201–209.
 31. Tinahones F. J., Gallwitz B., Nordaby M. et al. 2017. *Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials*. Diabetes, Obesity and Metabolism 19 (2), S. 266–274.

32. WHO ICTRP 2015a. *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 / 1275.10.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>,
abgerufen am: 15.03.2019.
33. WHO ICTRP 2015b. *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 / 1275.9.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES>,
abgerufen am: 15.03.2019.
34. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: CTRI/2015/06/005914 / 1275.10 NCT01422876.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am: 15.03.2019.
35. 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.
36. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* The New England journal of medicine 373 (22), S. 2117–2128.

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 4-27: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1974 to March 14, 2019	
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/	860727
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	227190
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	1344809
4	1 or 2 or 3	1348762
5	exp Empagliflozin/	2375
6	Empagliflozin.af.	2541
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	97
8	864070-44-0.rn.	2133
9	5 or 6 or 7 or 8	2569
10	exp linagliptin/	2102
11	linagliptin.af.	2236
12	668270-12-0.rn.	1764
13	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	81
14	10 or 11 or 12 or 13	2257
15	9 and 14	350
16	exp empagliflozin plus linagliptin/	59
17	Glyxambi.af.	33
18	16 or 17	68
19	15 or 18	354
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1626270
21	4 and 19 and 20	156
22	remove duplicates from 21	150

Tabelle 4-28: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1946 to March 14, 2019	
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/	397728
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	120819
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	863997
4	1 or 2 or 3	865553
5	Empagliflozin.af.	938
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	13
7	864070-44-0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	940
9	exp Linagliptin/	345
10	linagliptin.af.	646
11	668270-12-0.rn.	0
12	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	23
13	9 or 10 or 11 or 12	647
14	8 and 13	56
15	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	837370
16	4 and 14 and 15	24
17	remove duplicates from 16	24

Tabelle 4-29: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1991 to February 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	26510
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	14999
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	86564
4	1 or 2 or 3	86716
5	Empagliflozin.af.	529
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	37
7	5 or 6	530
8	Linagliptin.af.	407
9	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	36
10	8 or 9	407
11	4 and 7 and 10	46

Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	2005 to March 13, 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	5584
2	Empagliflozin.af.	4
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	1
4	2 or 3	4
5	linagliptin.af.	4
6	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af. ()	1
7	5 or 6	5
8	1 and 4 and 7	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1974 to March 14, 2019	
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/	860727
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	227190
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	1344809
4	1 or 2 or 3	1348762
5	exp Empagliflozin/	2375
6	Empagliflozin.af.	2541
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	97
8	864070-44-0.rn.	2133
9	5 or 6 or 7 or 8	2569
10	exp linagliptin/	2102
11	linagliptin.af.	2236
12	668270-12-0.rn.	1764
13	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	81
14	10 or 11 or 12 or 13	2257
15	9 and 14	350
16	exp empagliflozin plus linagliptin/	59
17	Glyxambi.af.	33
18	16 or 17	68
19	15 or 18	354
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1626270
21	4 and 19 and 20	156
22	remove duplicates from 21	150

Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1946 to March 14, 2019	
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/	397728
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	120819
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	863997
4	1 or 2 or 3	865553
5	Empagliflozin.af.	938
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	13
7	864070-44-0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	940
9	exp Linagliptin/	345
10	linagliptin.af.	646
11	668270-12-0.rn.	0
12	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	23
13	9 or 10 or 11 or 12	647
14	8 and 13	56
15	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	837370
16	4 and 14 and 15	24
17	remove duplicates from 16	24

Tabelle 4-33: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1991 to February 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	26510
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	14999
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	86564
4	1 or 2 or 3	86716
5	Empagliflozin.af.	529
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	37
7	5 or 6	530
8	Linagliptin.af.	407
9	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	36
10	8 or 9	407
11	4 and 7 and 10	46

Tabelle 4-34: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	2005 to March 13, 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	5584
2	Empagliflozin.af.	4
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	1
4	2 or 3	4
5	linagliptin.af.	4
6	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af. ()	1
7	5 or 6	5
8	1 and 4 and 7	1

Tabelle 4-35: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1974 to March 14, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	860727
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	227190
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	1344809
4	1 or 2 or 3	1348762
5	exp Empagliflozin/	2375
6	Empagliflozin.af.	2541
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	97
8	864070-44-0.rn.	2133
9	5 or 6 or 7 or 8	2569
10	exp metformin/	56456
11	metformin*.af.	58975
12	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	48968
13	10 or 11 or 12	58975
14	9 and 13	904
15	empagliflozin plus metformin/	35
16	14 or 15	904
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1626270
18	4 and 16 and 17	412
19	remove duplicates from 18	408

Tabelle 4-36: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1946 to March 14, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	397728
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	120819
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	863997
4	1 or 2 or 3	865553
5	Empagliflozin.af.	938
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	13
7	864070-44-0.rn.	0
8	5 or 6 or 7	940
9	exp metformin/	11832
10	metformin*.af.	19338
11	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
12	9 or 10 or 11	19338
13	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	837370
14	4 and 8 and 12 and 13	86
15	remove duplicates from 14	86

Tabelle 4-37: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1991 to February 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	26510
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	14999
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	86564
4	1 or 2 or 3	86716
5	Empagliflozin.af.	529
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	37
7	5 or 6	530
8	exp metformin/	3384
9	metformin*.af.	7158
10	8 or 9	7158
11	4 and 7 and 10	121
12	remove duplicates from 11	112

Tabelle 4-38: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	2005 to March 13, 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	5584
2	Empagliflozin.af.	4
3	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	1
4	2 or 3	4
5	metformin*.af.	173
6	1 and 4 and 5	3
7	remove duplicates from 6	3

Tabelle 4-39: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.03.2019	
Zeitsegment	1974 to March 19, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	861365
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	227397
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	1346014
4	1 or 2 or 3	1349970
5	exp linagliptin/	2104
6	linagliptin.af.	2239
7	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	81
8	668270-12-0.rn.	1769
9	5 or 6 or 7 or 8	2260
10	exp metformin/	56502
11	metformin*.af.	59027
12	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	49045
13	10 or 11 or 12	59027
14	9 and 13	1130
15	linagliptin plus metformin/	721
16	14 or 15	1130
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1627539
18	4 and 16 and 17	545
19	remove duplicates from 18	537

Tabelle 4-40: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1946 to March 14, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	397728
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	120819
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	863997
4	1 or 2 or 3	865553
5	exp Linagliptin/	345
6	linagliptin.af.	646
7	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af. (23)	23
8	5 or 6 or 7	647
9	exp metformin/	11832
10	metformin*.af.	19338
11	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
12	9 or 10 or 11	19338
13	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	837370
14	4 and 8 and 12 and 13	95
15	remove duplicates from 14	95

Tabelle 4-41: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	1991 to February 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	26510
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	14999
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	86564
4	1 or 2 or 3	86716
5	Linagliptin.af.	407
6	(BI-1356 or BI 1356 or BI1356).af.	36
7	5 or 6	407
8	exp metformin/	3384
9	metformin*.af.	7158
10	8 or 9	7158
11	4 and 7 and 10	159
12	remove duplicates from 11	147

Tabelle 4-42: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.03.2019	
Zeitsegment	2005 to March 13, 2019	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	5584
2	Linagliptin.af.	4
3	(BI1356 or BI 1356 or BI1356).af.	1
4	2 or 3	5
5	metformin*.af.	173
6	1 and 4 and 5	4
7	remove duplicates from 6	4

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 4-43: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2019
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=%28+Linagliptin+OR+BI-1356+OR+BI+1356+OR+BI1356+%29+AND+%28+Empagliflozin+OR+BI+10773+OR+BI10773+OR+BI-10773+%29&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Suchstrategie	Diabetes (Linagliptin OR BI-1356 OR BI 1356 OR BI1356) AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773)
Treffer	18

Tabelle 4-44: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Linagliptin AND Empagliflozin OR BI-1356 AND Empagliflozin OR BI 1356 AND Empagliflozin OR BI1356 AND Empagliflozin OR Linagliptin AND BI 10773 OR BI-1356 AND BI 10773 OR BI 1356 AND BI 10773 OR BI1356 AND BI 10773 OR Linagliptin AND BI10773 OR BI-1356 AND BI10773 OR BI 1356 AND BI10773 OR BI1356 AND BI10773 OR Linagliptin AND BI-10773 OR BI-1356 AND BI-10773 OR BI 1356 AND BI-10773 OR BI1356 AND BI-10773
Treffer	51 Treffer zu 32 Studien

Tabelle 4-45: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie (Trefferzahl)	<p>Linagliptin AND Empagliflozin (9) BI-1356 AND Empagliflozin (0) BI 1356 AND Empagliflozin (4) BI1356 AND Empagliflozin (1)</p> <p>Linagliptin AND BI 10773 (4) BI-1356 AND BI 10773 (0) BI 1356 AND BI 10773 (4) BI1356 AND BI 10773 (1)</p> <p>Linagliptin AND BI10773 (0) BI-1356 AND BI10773 (0) BI 1356 AND BI10773 (0) BI1356 AND BI10773 (0)</p> <p>Linagliptin AND BI-10773 (0) BI-1356 AND BI-10773 (0) BI 1356 AND BI-10773 (0) BI1356 AND BI-10773 (0)</p>

Links	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+Empagliflozin https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+Empagliflozin https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+Empagliflozin https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+Empagliflozin https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI+10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI+10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI+10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI+10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI+10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI-10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI-10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI-10773 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI-10773
Treffer	9 Studien (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge)

Tabelle 4-46: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie (Trefferzahl)	<p>Linagliptin? [Title] AND Empagliflozin? [Title] (3) Linagliptin? [Active Substance] AND Empagliflozin? [Active Substance] (3) Linagliptin? [Textfelder] AND Empagliflozin? [Textfelder] (4) Linagliptin? [Product Name/ Code] AND Empagliflozin? [Product Name/ Code] (1)</p> <p>BI-1356? [Title] AND BI-10773? [Title] (0) BI-1356? [Active Substance] AND BI-10773? [Active Substance] (0) BI-1356? [Textfelder] AND BI-10773? [Textfelder] (0) BI-1356? [Product Name/ Code] AND BI-10773? [Product Name/ Code] (0)</p> <p>BI 1356? [Title] AND BI 10773? [Title] (0) BI 1356? [Active Substance] AND BI 10773? [Active Substance] (1) BI 1356? [Textfelder] AND BI 10773? [Textfelder] (0) BI 1356? [Product Name/ Code] AND BI 10773 [Product Name/ Code] (0)</p> <p>BI1356? [Title] AND BI10773? [Title] (0) BI1356? [Active Substance] AND BI10773? [Active Substance] (0) BI1356? [Textfelder] AND BI10773? [Textfelder] (0) BI1356? [Product Name/ Code] AND BI10773? [Product Name/ Code] (0)</p>
Treffer	4 (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-47: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2019
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=%28+Linagliptin+OR+BI-1356+OR+BI+1356+OR+BI1356+%29+AND+%28+Empagliflozin+OR+BI+10773+OR+BI10773+OR+BI-10773+%29&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Suchstrategie	Diabetes (Linagliptin OR BI-1356 OR BI 1356 OR BI1356) AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773)
Treffer	18

Tabelle 4-48: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Linagliptin AND Empagliflozin OR BI-1356 AND Empagliflozin OR BI 1356 AND Empagliflozin OR BI1356 AND Empagliflozin OR Linagliptin AND BI 10773 OR BI-1356 AND BI 10773 OR BI 1356 AND BI 10773 OR BI1356 AND BI 10773 OR Linagliptin AND BI10773 OR BI-1356 AND BI10773 OR BI 1356 AND BI10773 OR BI1356 AND BI10773 OR Linagliptin AND BI-10773 OR BI-1356 AND BI-10773 OR BI 1356 AND BI-10773 OR BI1356 AND BI-10773
Treffer	51 Treffer zu 32 Studien

Tabelle 4-49: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie (Trefferzahl)	Linagliptin AND Empagliflozin (9) BI-1356 AND Empagliflozin (0) BI 1356 AND Empagliflozin (4) BI1356 AND Empagliflozin (1) Linagliptin AND BI 10773 (4) BI-1356 AND BI 10773 (0) BI 1356 AND BI 10773 (4)

	<p>BI1356 AND BI 10773 (1)</p> <p>Linagliptin AND BI10773 (0) BI-1356 AND BI10773 (0) BI 1356 AND BI10773 (0) BI1356 AND BI10773 (0)</p> <p>Linagliptin AND BI-10773 (0) BI-1356 AND BI-10773 (0) BI 1356 AND BI-10773 (0) BI1356 AND BI-10773 (0)</p>
Links	<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+Empagliflozin</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+Empagliflozin</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+Empagliflozin</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+Empagliflozin</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI+10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI+10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI+10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI+10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI+10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Linagliptin+AND+BI-10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI-1356+AND+BI-10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI+1356+AND+BI-10773</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BI1356+AND+BI-10773</p>
Treffer	9 Studien (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge)

Tabelle 4-50: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie (Trefferzahl)	<p>Linagliptin? [Title] AND Empagliflozin? [Title] (3) Linagliptin? [Active Substance] AND Empagliflozin? [Active Substance] (3) Linagliptin? [Textfelder] AND Empagliflozin? [Textfelder] (4) Linagliptin? [Product Name/ Code] AND Empagliflozin? [Product Name/ Code] (1)</p> <p>BI-1356? [Title] AND BI-10773? [Title] (0) BI-1356? [Active Substance] AND BI-10773? [Active Substance] (0) BI-1356? [Textfelder] AND BI-10773? [Textfelder] (0) BI-1356? [Product Name/ Code] AND BI-10773? [Product Name/ Code] (0)</p> <p>BI 1356? [Title] AND BI 10773? [Title] (0) BI 1356? [Active Substance] AND BI 10773? [Active Substance] (1) BI 1356? [Textfelder] AND BI 10773? [Textfelder] (0) BI 1356? [Product Name/ Code] AND BI 10773 [Product Name/ Code] (0)</p> <p>BI1356? [Title] AND BI10773? [Title] (0) BI1356? [Active Substance] AND BI10773? [Active Substance] (0) BI1356? [Textfelder] AND BI10773? [Textfelder] (0) BI1356? [Product Name/ Code] AND BI10773? [Product Name/ Code] (0)</p>
Treffer	4 (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge)

Tabelle 4-51: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	diabetes (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) AND metformin
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=%28+Empagliflozin+OR+BI+10773+OR+BI10773+OR+BI-10773+%29+AND+metformin&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&pred_s=&pred_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Treffer	32

Tabelle 4-52: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin+Metformin für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Diabetes AND metformin AND Empagliflozin OR Diabetes AND metformin AND BI10773 OR Diabetes AND metformin AND BI 10773 OR Diabetes AND metformin AND BI-10773
Treffer	126 Einträge zu 41 Studien

Tabelle 4-53: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin + Metformin für indirekte Vergleiche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773") AND metformin
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28%22Empagliflozin%22+OR+%22BI+10773%22+OR+%22BI10773%22+OR+%22BI-10773%22%29+AND+metformin
Treffer	34

Tabelle 4-54: Suchstrategie für RCT mit Empagliflozin+Metformin für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Empagliflozin? [Active substance] ODER BI?10773? [Active substance] ODER Empagliflozin? [Product name/code] ODER BI?10773? [Product name/code] ODER Empagliflozin? [Textfelder] ODER BI?10773? [Textfelder] ODER Empagliflozin? [Title] ODER BI?10773? [Title] UND metformin? [Active substance] Empagliflozin? [Active substance] ODER BI?10773? [Active substance] ODER Empagliflozin? [Product name/code] ODER

	BI?10773? [Product name/code] ODER Empagliflozin? [Textfelder] ODER BI?10773? [Textfelder] ODER Empagliflozin? [Title] ODER BI?10773? [Title] UND metformin? [Product name/code] Empagliflozin? [Active substance] ODER BI?10773? [Active substance] ODER Empagliflozin? [Product name/code] ODER BI?10773? [Product name/code] ODER Empagliflozin? [Textfelder] ODER BI?10773? [Textfelder] ODER Empagliflozin? [Title] ODER BI?10773? [Title] UND metformin? [Textfelder] Empagliflozin? [Active substance] ODER BI?10773? [Active substance] ODER Empagliflozin? [Product name/code] ODER BI?10773? [Product name/code] ODER Empagliflozin? [Textfelder] ODER BI?10773? [Textfelder] ODER Empagliflozin? [Title] ODER BI?10773? [Title] UND metformin? [Title]
Treffer	21 (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge; 4+3+21+11)

Tabelle 4-55: Suchstrategie für RCT mit Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.03.2019
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes&term=&intr=%28+Linagliptin+OR+BI-1356+OR+BI+1356+OR+BI1356+%29+AND+metformin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Suchstrategie	diabetes (Linagliptin OR BI-1356 OR BI 1356 OR BI1356) AND metformin
Treffer	36

Tabelle 4-56: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Diabetes AND metformin AND Linagliptin OR Diabetes AND metformin AND BI-1356 OR Diabetes AND metformin AND BI 1356 OR Diabetes AND metformin AND BI1356
Treffer	111 Einträge zu 47 Studien

Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	("Linagliptin" OR "BI-1356" OR "BI 1356" OR "BI1356") AND metformin
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28%22Linagliptin%22+OR+%22BI-1356%22+OR+%22BI+1356%22+OR+%22BI1356%22%29+AND+metformin
Treffer	32

Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT Linagliptin + Metformin für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.03.2019
Suchstrategie	Linagliptin? [Active substance] ODER BI?1356? [Active substance] ODER Linagliptin? [Product name/code] ODER BI?1356? [Product name/code] ODER Linagliptin? [Textfelder] ODER BI?1356? [Textfelder] ODER Linagliptin? [Title] ODER BI?1356? [Title] UND metformin? [Active substance] Linagliptin? [Active substance] ODER BI?1356? [Active substance] ODER Linagliptin? [Product name/code] ODER BI?1356? [Product name/code] ODER

	<p>Linagliptin? [Textfelder] ODER BI?1356? [Textfelder] ODER Linagliptin? [Title] ODER BI?1356? [Title] UND metformin? [Product name/code]</p> <p>Linagliptin? [Active substance] ODER BI?1356? [Active substance] ODER Linagliptin? [Product name/code] ODER BI?1356? [Product name/code] ODER Linagliptin? [Textfelder] ODER BI?1356? [Textfelder] ODER Linagliptin? [Title] ODER BI?1356? [Title] UND metformin? [Textfelder]</p> <p>Linagliptin? [Active substance] ODER BI?1356? [Active substance] ODER Linagliptin? [Product name/code] ODER BI?1356? [Product name/code] ODER Linagliptin? [Textfelder] ODER BI?1356? [Textfelder] ODER Linagliptin? [Title] ODER BI?1356? [Title] UND metformin? [Title]</p>
Treffer	17 (bereinigt um mehrfach identifizierte Einträge; 4+2+17+9)

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

Alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche für die Populationen A1, A2 und A3 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

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurden für die Population A1 zwei Dokumente im Volltext gesichtet, von denen beide als relevant befunden wurden. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

In der Suche nach Studien mit den Brückenkomparatoren Empagliflozin + Metformin bzw. Linagliptin + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden alle Treffer bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

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**Population A1**

- 1a. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 2a. ClinicalTrialsGOV 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 3a. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4a. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 5a. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 6a. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*.

Studiennummer des Sponsors: *H-15018701*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

7a. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease: NCT03492580*. Studiennummer des Sponsors: *CR108464 RRA-20250*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

8a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: *RJ20180601NODAT*. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

9a. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

10a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetes: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: *DC2017RACELINES01*. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

11a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: *H-17013487*. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

12a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment: NCT02041234*. Studiennummer des Sponsors: *Bariatric Surgery RCT*. Khoo Teck Puat Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

13a. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: *SGLT2-AGE*. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 14a. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 15a. ClinicalTrialsGOV 2019. *DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe: NCT03807440*. Studiennummer des Sponsors: 1245-0187. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A5.
- 16a. ClinicalTrialsGOV 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 17a. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 18a. ClinicalTrialsGOV 2019. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 19a. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 20a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 21a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 22a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 23a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 24a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 25a. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29.* Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 26a. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26.* Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 27a. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): 2017-001977-18.* Studiennummer des Sponsors:

201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

28a. PharmnetBund 0. *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., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

29a. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

30a. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60.* GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1, A3.

31a. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57.* Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

32a. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10.* 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

33a. 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: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unifarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>,

abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.

34a. WHO ICTRP 2015. *Relative Bioavailability of BI 10773 and Linagliptin in Healthy Male Volunteers: NCT02172222*. Studiennummer des Sponsors: 1245.30. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172222>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

35a. 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: 2012-002270-31*. 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.

36a. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>,
abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

37a. WHO ICTRP 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

38a. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>,
abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

39a. WHO ICTRP 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: H-15018701. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 40a. WHO ICTRP 2017. *Bioequivalence of a Fixed Dose Combination Tablet of Empagliflozin/Linagliptin Compared With the Free Combination of Empagliflozin Tablet and Linagliptin Tablet in Healthy Male and Female Subjects: NCT02758171 / 2015-004234-98*. Studiennummer des Sponsors: 1275.21. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758171>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 41a. WHO ICTRP 2017. *Empa/Lina FDC Food Effect Study (Japan): NCT02815644*. Studiennummer des Sponsors: 1275.17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815644>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 42a. WHO ICTRP 2017. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 43a. WHO ICTRP 2017. *Rel. BA of Empagliflozin (BI 10773)/Linagliptin FDC Tbl, Comparison With Mono-components, With a Second FDC Tablet and Influence of Food: NCT01189201 / 2010-019211-38*. Studiennummer des Sponsors: 1275.3. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189201>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 44a. WHO ICTRP 2017. *Relative Bioavailability of 2 Fixed Dose Combinations of Empagliflozin/Linagliptin/Metformin Extended Release Compared With Single Tablets: NCT02821910 / 2015-005082-23*. Studiennummer des Sponsors: 1361.1. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821910>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 45a. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: NTR5602. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5602>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 46a. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: NTR5603. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5603>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 47a. WHO ICTRP 2017. *This Study Tests Whether Taking the Medicines Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills. The Study is Done in Healthy Men and Women and Measures the Amount of Each Medicine in the Blood: NCT03259490 / 2017-000425-12*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0003. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259490>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 48a. WHO ICTRP 2018. *A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes: 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001977-18-DK>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 49a. WHO ICTRP 2018. *Diabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents (DINAMO): 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091 1218.91. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000669-21-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 50a. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: RJ20180601NODAT. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 51a. WHO ICTRP 2018. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 52a. WHO ICTRP 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 53a. WHO ICTRP 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 54a. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 55a. WHO ICTRP 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 56a. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 57a. WHO ICTRP 2018. *This Study in Healthy People Tests Whether Taking a Low Strength of Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills: NCT03629054 / 2018-001266-42*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0011. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629054>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 58a. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL*. Studiennummer des Sponsors: PER-083-11 / 1275.1. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 59a. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: NCT01422876*. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

60a. WHO ICTRP 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

61a. WHO ICTRP 2019. *Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000026442. Nagoya University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

62a. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

63a. WHO ICTRP 2019. *The effect of additional administration of empagliflozin on patients with linagliptin on renal function*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000029197. TDE Healthcare Corporation TOSAKI Clinic for Diabetes and Endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029197>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

Population A2

1b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

2b. ClinicalTrialsGOV 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 3b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 5b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 6b. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: *H-15018701*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 7b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease: NCT03492580*. Studiennummer des Sponsors: *CR108464 RRA-20250*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 8b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: *RJ20180601NODAT*. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 9b. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 10b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetes: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: *DC2017RACELINES01*. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

11b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

12b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment: NCT02041234*. Studiennummer des Sponsors: Bariatric Surgery RCT. Khoo Teck Puat Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

13b. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

14b. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

15b. ClinicalTrialsGOV 2019. *DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe: NCT03807440*. Studiennummer des Sponsors: 1245-0187. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A5.

16b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

17b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

18b. ClinicalTrialsGOV 2019. *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:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 19b. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21.* Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Unilfarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 20b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12.* Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 21b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 22b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 23b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/B1 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/B1 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 24b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

25b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29.* Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

26b. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26.* Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

27b. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): 2017-001977-18.* Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

28b. PharmnetBund 0. *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., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

29b. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

30b. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60.* GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1, A3.

31b. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin*

verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

32b. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10.* 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

33b. 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: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unifarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

34b. WHO ICTRP 2015. *Relative Bioavailability of BI 10773 and Linagliptin in Healthy Male Volunteers: NCT02172222.* Studiennummer des Sponsors: 1245.30. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172222>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

35b. 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: 2012-002270-31.* 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

36b. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

37b. WHO ICTRP 2016. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

38b. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

39b. WHO ICTRP 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: H-15018701. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

40b. WHO ICTRP 2017. *Bioequivalence of a Fixed Dose Combination Tablet of Empagliflozin/Linagliptin Compared With the Free Combination of Empagliflozin Tablet and Linagliptin Tablet in Healthy Male and Female Subjects: NCT02758171 / 2015-004234-98*. Studiennummer des Sponsors: 1275.21. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758171>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

41b. WHO ICTRP 2017. *Empa/Lina FDC Food Effect Study (Japan): NCT02815644*. Studiennummer des Sponsors: 1275.17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815644>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

42b. WHO ICTRP 2017. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

43b. WHO ICTRP 2017. *Rel. BA of Empagliflozin (BI 10773)/Linagliptin FDC Tbl, Comparison With Mono-components, With a Second FDC Tablet and Influence of Food: NCT01189201 / 2010-019211-38*. Studiennummer des Sponsors: 1275.3. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189201>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 44b. WHO ICTRP 2017. *Relative Bioavailability of 2 Fixed Dose Combinations of Empagliflozin/Linagliptin/Metformin Extended Release Compared With Single Tablets: NCT02821910 / 2015-005082-23*. Studiennummer des Sponsors: 1361.1. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821910>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 45b. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: NTR5602. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5602>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 46b. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: NTR5603. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5603>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 47b. WHO ICTRP 2017. *This Study Tests Whether Taking the Medicines Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills. The Study is Done in Healthy Men and Women and Measures the Amount of Each Medicine in the Blood: NCT03259490 / 2017-000425-12*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0003. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259490>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 48b. WHO ICTRP 2018. *A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes: 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001977-18-DK>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 49b. WHO ICTRP 2018. *Diabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents (DINAMO): 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091 1218.91. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000669-21-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 50b. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: RJ20180601NODAT. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 51b. WHO ICTRP 2018. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 52b. WHO ICTRP 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetes: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 53b. WHO ICTRP 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 54b. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 55b. WHO ICTRP 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 56b. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 57b. WHO ICTRP 2018. *This Study in Healthy People Tests Whether Taking a Low Strength of Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills: NCT03629054 / 2018-001266-42*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0011. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629054>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

58b. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL.* Studiennummer des Sponsors: PER-083-11 / 1275.1.

Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

59b. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: NCT01422876.*

Studiennummer des Sponsors: 1275.10. BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

60b. WHO ICTRP 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21.* Studiennummer des

Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429543>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

61b. WHO ICTRP 2019. *Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000026442. Nagoya University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442>, abgerufen

am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

62b. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57.* Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für

Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 63b. WHO ICTRP 2019. *The effect of additional administration of empagliflozin on patients with linagliptin on renal function*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000029197. TDE Healthcare Corporation TOSAKI Clinic for Diabetes and Endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029197>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.

Population A3

- 1c. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 2c. ClinicalTrialsGOV 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 3c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 5c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 6c. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: *H-15018701*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792400>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 7c. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease: NCT03492580*. Studiennummer des Sponsors: CR108464 RRA-20250. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 8c. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: RJ20180601NODAT. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 9c. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 10c. ClinicalTrialsGOV 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 11c. ClinicalTrialsGOV 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 12c. ClinicalTrialsGOV 2018. *Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment: NCT02041234*. Studiennummer des Sponsors: Bariatric Surgery RCT. Khoo Teck Puat Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 13c. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 14c. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital

- (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 15c. ClinicalTrialsGOV 2019. *DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe: NCT03807440*. Studiennummer des Sponsors: 1245-0187. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A5.
- 16c. ClinicalTrialsGOV 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 17c. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 18c. ClinicalTrialsGOV 2019. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 19c. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 20c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 21c. EU-Clinical Trials Register 0. *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, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

22c. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

23c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/B1 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/B1 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

24c. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

25c. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

26c. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

27c. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 28c. PharmnetBund 0. *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., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 29c. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 30c. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60.* GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1, A3.
- 31c. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57.* Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 32c. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10.* 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 33c. 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: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unifarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>,
abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 34c. WHO ICTRP 2015. *Relative Bioavailability of BI 10773 and Linagliptin in Healthy Male Volunteers: NCT02172222.* Studiennummer des Sponsors: 1245.30. Boehringer

Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172222>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

35c. 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: 2012-002270-31*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

36c. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

37c. WHO ICTRP 2016. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

38c. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

39c. WHO ICTRP 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*.

Studiennummer des Sponsors: H-15018701. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

40c. WHO ICTRP 2017. *Bioequivalence of a Fixed Dose Combination Tablet of Empagliflozin/Linagliptin Compared With the Free Combination of Empagliflozin Tablet and Linagliptin Tablet in Healthy Male and Female Subjects: NCT02758171 / 2015-004234-98*. Studiennummer des Sponsors: 1275.21. Boehringer Ingelheim (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758171>,

abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 41c. WHO ICTRP 2017. *Empa/Lina FDC Food Effect Study (Japan): NCT02815644*. Studiennummer des Sponsors: 1275.17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815644>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 42c. WHO ICTRP 2017. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 43c. WHO ICTRP 2017. *Rel. BA of Empagliflozin (BI 10773)/Linagliptin FDC Tbl, Comparison With Mono-components, With a Second FDC Tablet and Influence of Food: NCT01189201 / 2010-019211-38*. Studiennummer des Sponsors: 1275.3. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189201>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 44c. WHO ICTRP 2017. *Relative Bioavailability of 2 Fixed Dose Combinations of Empagliflozin/Linagliptin/Metformin Extended Release Compared With Single Tablets: NCT02821910 / 2015-005082-23*. Studiennummer des Sponsors: 1361.1. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821910>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 45c. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: NTR5602. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5602>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 46c. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: NTR5603. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5603>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 47c. WHO ICTRP 2017. *This Study Tests Whether Taking the Medicines Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills. The Study is Done in Healthy Men and Women and Measures the Amount of Each Medicine in the Blood: NCT03259490 / 2017-000425-12*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0003. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259490>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

48c. WHO ICTRP 2018. *A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes: 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001977-18-DK>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

49c. WHO ICTRP 2018. *Diabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents (DINAMO): 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091 1218.91. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000669-21-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

50c. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: RJ20180601NODAT. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

51c. WHO ICTRP 2018. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

52c. WHO ICTRP 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetes: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

53c. WHO ICTRP 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

54c. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768220>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

55c. WHO ICTRP 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

56c. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

57c. WHO ICTRP 2018. *This Study in Healthy People Tests Whether Taking a Low Strength of Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills: NCT03629054 / 2018-001266-42*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0011. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629054>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

58c. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL*. Studiennummer des Sponsors: PER-083-11 / 1275.1. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

59c. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: NCT01422876*. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 60c. WHO ICTRP 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 61c. WHO ICTRP 2019. *Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000026442. Nagoya University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 62c. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 63c. WHO ICTRP 2019. *The effect of additional administration of empagliflozin on patients with linagliptin on renal function*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000029197. TDE Healthcare Corporation TOSAKI Clinic for Diabetes and Endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029197>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel in der Population A1

- 1a. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 2a. ClinicalTrialsGOV 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 3a. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4a. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: *H-15018701*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 5a. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease: NCT03492580*. Studiennummer des Sponsors: *CR108464 RRA-20250*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 6a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: *RJ20180601NODAT*. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 7a. ClinicalTrialsGOV 2018. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 8a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: *DC2017RACELINES01*. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 9a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: *H-17013487*. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 10a. ClinicalTrialsGOV 2018. *Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment: NCT02041234*. Studiennummer des Sponsors: *Bariatric Surgery RCT*. Khoo Teck Puat Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.

- 11a. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 12a. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 13a. ClinicalTrialsGOV 2019. *DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe: NCT03807440*. Studiennummer des Sponsors: 1245-0187. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A5.
- 14a. ClinicalTrialsGOV 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 15a. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 16a. ClinicalTrialsGOV 2019. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 17a. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 18a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12*.

Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

19a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

20a. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

21a. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

22a. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

23a. EU-Clinical Trials Register 0. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

24a. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 25a. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60*. GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1, A3.
- 26a. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 27a. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10*. 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 28a. WHO ICTRP 2015. *Relative Bioavailability of BI 10773 and Linagliptin in Healthy Male Volunteers: NCT02172222*. Studiennummer des Sponsors: 1245.30. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172222>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 29a. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 30a. WHO ICTRP 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 31a. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>,

abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

32a. WHO ICTRP 2016. *The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors: NCT02792400*. Studiennummer des Sponsors: H-15018701. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792400>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

33a. WHO ICTRP 2017. *Bioequivalence of a Fixed Dose Combination Tablet of Empagliflozin/Linagliptin Compared With the Free Combination of Empagliflozin Tablet and Linagliptin Tablet in Healthy Male and Female Subjects: NCT02758171 / 2015-004234-98*. Studiennummer des Sponsors: 1275.21. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758171>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

34a. WHO ICTRP 2017. *Empa/Lina FDC Food Effect Study (Japan): NCT02815644*. Studiennummer des Sponsors: 1275.17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815644>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

35a. WHO ICTRP 2017. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

36a. WHO ICTRP 2017. *Rel. BA of Empagliflozin (BI 10773)/Linagliptin FDC Tbl, Comparison With Mono-components, With a Second FDC Tablet and Influence of Food: NCT01189201 / 2010-019211-38*. Studiennummer des Sponsors: 1275.3. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189201>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

37a. WHO ICTRP 2017. *Relative Bioavailability of 2 Fixed Dose Combinations of Empagliflozin/Linagliptin/Metformin Extended Release Compared With Single Tablets: NCT02821910 / 2015-005082-23*. Studiennummer des Sponsors: 1361.1. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821910>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 38a. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: 2015-005691-26*. Studiennummer des Sponsors: NTR5602. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5602>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 39a. WHO ICTRP 2017. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation: NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: NTR5603. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5603>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 40a. WHO ICTRP 2017. *This Study Tests Whether Taking the Medicines Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills. The Study is Done in Healthy Men and Women and Measures the Amount of Each Medicine in the Blood: NCT03259490 / 2017-000425-12*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0003. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259490>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 41a. WHO ICTRP 2018. *A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes: 2017-001977-18*. Studiennummer des Sponsors: 201501252. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001977-18-DK>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 42a. WHO ICTRP 2018. *DIabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents (DINAMO): 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091 1218.91. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000669-21-PT>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 43a. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Empagliflozin in NODAT: NCT03642184*. Studiennummer des Sponsors: RJ20180601NODAT. RenJi Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642184>, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 44a. WHO ICTRP 2018. *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: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.

- 45a. WHO ICTRP 2018. *Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES: NCT03433248*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. M.H.H. Kramer (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433248>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 46a. WHO ICTRP 2018. *Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2): NCT03504566 / 2015-005113-73*. Studiennummer des Sponsors: H-17013487. Steno Diabetes Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504566>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 47a. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products: NCT02768220*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2-AGE. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768220>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 48a. WHO ICTRP 2018. *The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin: NCT03458715*. Studiennummer des Sponsors: 17MMHIS083. Mackay Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458715>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 49a. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 50a. WHO ICTRP 2018. *This Study in Healthy People Tests Whether Taking a Low Strength of Empagliflozin, Linagliptin, and Metformin Together in 1 Pill is the Same as Taking Them in Separate Pills: NCT03629054 / 2018-001266-42*. Studiennummer des Sponsors: 1361-0011. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629054>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 51a. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND*

LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL. Studiennummer des Sponsors: PER-083-11 / 1275.1.

Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

52a. WHO ICTRP 2019. *Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM: NCT03429543 / 2016-000669-21.* Studiennummer des

Sponsors: 1218-0091. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03429543>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

53a. WHO ICTRP 2019. *Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000026442. Nagoya University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442>, abgerufen

am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

54a. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57.* Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für

Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

55a. WHO ICTRP 2019. *The effect of additional administration of empagliflozin on patients with linagliptin on renal function.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000029197. TDE Healthcare Corporation TOSAKI Clinic for Diabetes and

Endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029197>, abgerufen

am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

Suche nach dem Brückenkompator Empagliflozin+Metformin in der Population A1

1b. ClinicalTrialsGOV 2010. *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: 99050.

Taipei Medical University WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257334>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 2b. ClinicalTrialsGOV 2014. *12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients: NCT00789035 / 2008-000640-14*. Studiennummer des Sponsors: 1245.9. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 3b. ClinicalTrialsGOV 2014. *BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00749190 / 2008-000641-54*. Studiennummer des Sponsors: 1245.10. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 5b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 6b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 7b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159600>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 8b. ClinicalTrialsGOV 2014. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 9b. ClinicalTrialsGOV 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 10b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 11b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 12b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 13b. ClinicalTrialsGOV 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 / 2010-018589-22*. Studiennummer des Sponsors: 1276.5. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211197>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 14b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE® (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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 15b. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 16b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 17b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 18b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

- 19b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

- 20b. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 21b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02597049 / 2015-002095-24*. Studiennummer des Sponsors: 15361 H9X-MC-GBGE. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 22b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Empagliflozin on Liver Fat Content in Patients With Type 2 Diabetes: NCT02686476*. Studiennummer des Sponsors: MMELIFT01. Medanta, The Medicity, India (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686476>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 23b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin: NCT03748810*. Studiennummer des Sponsors: SGLT2 inhibitor 2018. Chungbuk National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748810>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A5.

- 24b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES): NCT03627039*. Studiennummer des Sponsors: 123. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039>,

abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 25b. ClinicalTrialsGOV 2018. *Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?: NCT02846233*. Studiennummer des Sponsors: RDMSTEP. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 26b. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effects of Empagliflozin on Arterial Wall Characteristics: NCT03639545*. Studiennummer des Sponsors: AGE-SGLT2. University Medical Centre Ljubljana (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639545>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 27b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Characteristics of Empagliflozin Initiators: NCT03050619*. Studiennummer des Sponsors: 1245.122. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050619>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A5.
- 28b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and Glimpiride as add-on Metformin: NCT03060980*. Studiennummer des Sponsors: ITCA 650-CLP-203. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060980>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 29b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effect of Empagliflozin on Body Composition and Ketones: NCT03877406*. Studiennummer des Sponsors: B-1507/307-007. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877406>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 30b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 31b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo and Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control While Taking a DPP4 Inhibitor Alone or With Metformin: NCT03351478 / 2016-001803-22*. Studiennummer des Sponsors: EFC14867 U1111-1190-7607. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351478>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 32b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Regulatory Request NIS in Korea: NCT03642717*. Studiennummer des Sponsors: 1276-0039. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642717>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 33b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 34b. EU-Clinical Trials Register 0. *A 26-week Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sotagliflozin compared to Empagliflozin, and Placebo in Patients with Type 2: 2016-001803-22*. Studiennummer des Sponsors: EFC14867. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2016-001803-22, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

35b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

36b. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: 1218-0091. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

37b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3b, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and to Glimepiride as Add-on Therapy to Metfo: 2016-001165-88*. Studiennummer des Sponsors: ITCA650-CLP-203. Intarcia Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001165-88, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

38b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

39b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

40b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 41b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 42b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 43b. EU-Clinical Trials Register 0. *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 bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 44b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A3.
- 45b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz:* 2012-002271-34. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A3.
- 46b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019. Ausschlussgrund: A1.
- 47b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

48b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

49b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

50b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IV, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study on the effects of empagliflozin on left ventricular diastolic function compared to usual care in indivi: 2016-001264-11.* Studiennummer des Sponsors: UCM-2016EPI05. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001264-11, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

51b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell: 2009-016154-40.*

Studiennummer des Sponsors: 1245.19. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

52b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

53b. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, parallel-group, 2-treatment multiple dose study to assess the intestinal, metabolic and cardiovascular effects of an 8 weeks treatment with sotagliflozin QD as compared: 2017-002309-36.*

Studiennummer des Sponsors: PDY15010. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002309-36, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 54b. EU-Clinical Trials Register 0. *An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: 2017-002817-78.* Studiennummer des Sponsors: *D5670C00007-Amendment1.* MedImmune Limited, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 55b. EU-Clinical Trials Register 0. *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 ING. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 56b. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomised, multicentre, single-dose, parallel group trial to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin in children and adolescents from 10 to less than 18 year: 2013-002304-14.* Studiennummer des Sponsors: *1245.87.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002304-14, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 57b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 58b. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects on blood pressure and central sympathetic nerve traffic by SGLT2-inhibition with empagliflozin compared to hydrochlorothiazide in patients with type 2 diabetes mellitus: 2017-002175-25.* Studiennummer des Sponsors: *Empa2.* Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002175-25, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 59b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial: 2015-005209-36.* Studiennummer des Sponsors: *NN9924-4223.* Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 60b. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29.*

Studiennummer des Sponsors: *NN2211-4232*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

61b. EU-Clinical Trials Register 0. *Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes: 2016-000214-30*. Studiennummer des Sponsors: *P000805*. Universitätsklinikum Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000214-30, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

62b. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1, A3.

63b. EU-Clinical Trials Register 0. *SGLT2-inhibition with Empagliflozin reduces progression of diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema (The SUPER-Trial): 2016-000825-38*. Studiennummer des Sponsors: *M16-04EMPA-EYE*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000825-38, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

64b. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of empagliflozin versus metformin on hormonal, metabolic and cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) - a randomised open-label parallel study: 2016-004435-20*. Research & Development Department, Hull & East Yorkshire Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004435-20, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

65b. EU-Clinical Trials Register 0. *The Effect of Empagliflozin on Cardiac and Kidney Metabolism in Persons with Type 2 Diabetes: 2017-001779-22*. Studiennummer des Sponsors: *04.2017*. Aarhus University Hospital, Department of Endocrinology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001779-22, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

66b. EU-Clinical Trials Register 0. *THE ROLE OF HYPERGLYCEMIA, HYPERINSULINEMIA AND ELEVATED FREE FATTY ACIDS FOR CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES - THE HYPERCARD2 STUDY: 2017-002101-35*. Studiennummer des Sponsors: *HyperCarD2*. Sten Madsbad (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002101-35, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

67b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

68b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

69b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

70b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

71b. PharmnetBund 0. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup 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: 2010-019968-37. Studiennummer des Sponsors: 1245.49. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

72b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A3.

73b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

74b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

75b. PharmnetBund 0. *A phase IV, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study on the effects of empagliflozin on left ventricular diastolic function compared to usual care in individuals with type 2 diabetes: 2016-001264-11.* Studiennummer des Sponsors: UMCM-2016EPI05. University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

76b. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

77b. PharmnetBund 0. *A randomized, double-blind, parallel-group, 2-treatment multiple dose study to assess the intestinal, metabolic and cardiovascular effects of an 8 weeks treatment with sotagliflozin QD as compared with empagliflozin QD in T2DM patients with mild to moderate hypertension: 2017-002309-36.* Studiennummer des Sponsors: PDY15010. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

78b. PharmnetBund 0. *An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Dapagliflozin and Metformin: 2017-002817-78.* Studiennummer des Sponsors: D5670C00007-Amendment1. MedImmune Limited, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

79b. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

80b. PharmnetBund 0. *An open-label, randomised, multicentre, single-dose, parallel group trial to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin in children and adolescents from 10 to less than 18 years of age with type 2 diabetes mellitus: 2013-002304-14*. Studiennummer des Sponsors: 1245.87. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

81b. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

82b. PharmnetBund 0. *Effects on blood pressure and central sympathetic nerve traffic by SGLT2-inhibition with empagliflozin compared to hydrochlorothiazide in patients with type 2 diabetes mellitus: 2017-002175-25*. Studiennummer des Sponsors: Empa2. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

83b. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60*. GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

84b. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

85b. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1, A3.

86b. PharmnetBund 0. *SGLT2-inhibition with Empagliflozin reduces progression of diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema (The SUPER-Trial): 2016-000825-38*. Studiennummer des Sponsors: M16-04EMPA-EYE. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen

am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

87b. PharmnetBund 0. *Wirkung von Empagliflozin auf Herzinsuffizienz in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000214-30*. Studiennummer des Sponsors: P000805. Universitätsklinikum Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

88b. 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: 2008-007938-21*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

89b. 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: 2008-000641-54*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

90b. 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: 2008-000640-14*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

91b. 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: 2009-016258-41*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

92b. 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: 2009-016154-40*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

93b. WHO ICTRP 2013. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety: 2009-013668-38*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

94b. WHO ICTRP 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel: 2010-019968-37*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

95b. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10*.

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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

96b. 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: 2012-000905-53*.

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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

97b. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naïve patients with type 2 diabetes: 2010-021375-92*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

98b. 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: 2009-016244-39*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 99b. 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: 2012-002271-34.* Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unilfarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 100b. WHO ICTRP 2015. *Double Blind Placebo Study of JARDIANCE® (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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 101b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01984606 / 2013-000060-29.* Studiennummer des Sponsors: 1245.22. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 102b. 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: 99050. Taipei Medical University WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257334>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 103b. 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: 2012-002270-31.* 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 104b. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 105b. WHO ICTRP 2016. *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:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

106b. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: NN2211-4232. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

107b. WHO ICTRP 2017. *A Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Comparators Empagliflozin and Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes that are on Metformin Therapy: 2016-001165-88*. Studiennummer des Sponsors: ITCA650-CLP-203. Intarcia Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001165-88-SE>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

108b. WHO ICTRP 2017. *Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability: NCT01211197 / 2010-018589-22*. Studiennummer des Sponsors: 1276.5. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211197>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

109b. WHO ICTRP 2017. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

110b. WHO ICTRP 2018. *Clinical efficacy and mechanism of Empagliflozin in the treatment of patients with new-onset type 2 diabetes and risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: ChiCTR1800018825*. Henan Provincial People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018825>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

111b. WHO ICTRP 2018. *Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and Glimpiride as add-on Metformin: NCT03060980*. Studiennummer des Sponsors: ITCA 650-CLP-203. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03060980>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

112b. WHO ICTRP 2018. *DCB-DM101 in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus: ACTRN12618001140246*. VitNovo Australia Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001140246>, abgerufen

am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

113b. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Sotagliflozin versus Placebo and Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control while taking a DPP4 Inhibitor Alone or with Metformin: 2016-001803-22.*

Studiennummer des Sponsors: EFC14867. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001803-22-CZ>,
abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

114b. WHO ICTRP 2018. *Improving Glucose Outcomes Using a Novel Treatment Strategy in Young Adult Onset Type 2 Diabetes: ACTRN12617000480381.* Royal Prince Alfred Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000480381>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

115b. WHO ICTRP 2018. *SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and lipid content of myocardium (EMPATROPHY): 2014-003313-28.* 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1, A3.

116b. WHO ICTRP 2018. *The Effects of Empagliflozin on Arterial Wall Characteristics: NCT03639545.* Studiennummer des Sponsors: AGE-SGLT2. University Medical Centre Ljubljana (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639545>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

117b. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12.* Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>,
abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

118b. WHO ICTRP 2019. *A 24WEEK 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 NAÏVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PER-101-12.*

Studiennummer des Sponsors: 1276.1. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-101-12>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 119b. WHO ICTRP 2019. *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: PER-041-11*. Studiennummer des Sponsors: 1245.49. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-041-11>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 120b. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL: PER-083-11*. Studiennummer des Sponsors: 1275.1. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 121b. WHO ICTRP 2019. *A randomized comparison of the effect of empagliflozin for endothelial function in type 2 diabetes: JPRN-UMIN000024001*. Chigasaki Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024001>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 122b. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: NCT01422876*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2015/06/005914 1275.10. BoehringerIngelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 123b. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 124b. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin: NCT01210001*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2010/091/001474 1245.19. Boehringer Ingelheim Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001474>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 125b. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of BI 10773 With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01167881 / 2009-016244-39*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2010/091/001212 1245.28. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001212>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 126b. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo and Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control While Taking a DPP4 Inhibitor Alone or With Metformin: NCT03351478 / 2016-001803-22*. Studiennummer des Sponsors: EFC14867 U1111-1190-7607. Sanofi (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03351478>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 127b. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety Study With BI 10773 vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonyurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: NCT01159600 / 2009-016258-41*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2010/091/001299 1245.23. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co KG (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001299>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 128b. WHO ICTRP 2019. *Regulatory Request NIS in Korea: NCT03642717*.

Studiennummer des Sponsors: 1276-0039. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642717>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

Suche nach dem Brückenkompator Linagliptin+Metformin in der Population A1

- 1c. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effect of Linagliptin in Comparison With Glimpiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01547104 / 2012-000179-17*. Studiennummer des Sponsors: Ikfe-Lina-002. Marcus Borchert (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547104>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 2c. ClinicalTrialsGOV 2013. *Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines: NCT01974544*. Studiennummer des Sponsors: 11-141. Pontificia Universidad Catolica de Chile (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

- 3c. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimpiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate: NCT00740051 / 2007-007485-38*. Studiennummer des Sponsors: 1218.50. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740051>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 4c. ClinicalTrialsGOV 2014. *BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes: NCT00602472 / 2007-002450-28*. Studiennummer des Sponsors: 1218.18. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602472>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 5c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Comparison of the Bioavailability of Metformin Between Medium Dose Linagliptin/Metformin Tablets and Medium Dose Glucophage Tablet Given With Linagliptin Tablet: NCT01383356*. Studiennummer des Sponsors: 1288.19. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383356>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 6c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Comprehensive Add on Study in Japan: NCT01204294*. Studiennummer des Sponsors: 1218.78. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204294>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 7c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of Linagliptin on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02097342*. Studiennummer des Sponsors: *Linagliptin*. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097342>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 8c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of 3 Doses of BI1356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients: NCT00328172*. Studiennummer des Sponsors: 1218.5. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328172>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 9c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of B I1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00601250 / 2007-002457-24*. Studiennummer des Sponsors: 1218.17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601250>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 10c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: NCT00622284 / 2007-004585-40*. Studiennummer des Sponsors: 1218.20. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622284>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 11c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes: NCT00309608 / 2005-004597-24*. Studiennummer des Sponsors: 1218.6. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309608>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 12c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: NCT01084005 / 2009-015255-25*. Studiennummer des Sponsors: 1218.63. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 13c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety: NCT01767389*. Studiennummer des Sponsors: 200065 WEUSKOP6477. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 14c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Linagliptin 2.5 mg Twice Daily Versus 5 mg Once Daily as add-on Therapy to Twice Daily Metformin in Type 2 Diabetes: NCT01012037 / 2009-013549-27*. Studiennummer des Sponsors: 1218.62. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012037>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 15c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes: NCT01512979 / 2011-004158-24*. Studiennummer des Sponsors: 1218.83. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512979>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 16c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Linagliptin in Combination With Metformin in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control: NCT01438814 / 2011-002276-16*. Studiennummer des Sponsors: 1218.60. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438814>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 17c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Linagliptin Versus Placebo in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycaemic Control on Metformin in Combination With Pioglitazone: NCT00996658 / 2009-013289-20*. Studiennummer des Sponsors: 1218.61. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996658>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 18c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) Plus Metformin in Type 2 Diabetes, Factorial Design: NCT00798161 / 2008-001640-40*. Studiennummer des Sponsors: 1218.46. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798161>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 19c. ClinicalTrialsGOV 2014. *Treatment of Type 2 Diabetes With Linagliptin 2.5 mg Bid + Metformin 500 or 1000 mg Bid and Metformin 1000 mg Bid: NCT00915772 / 2008-008494-59*. Studiennummer des Sponsors: 1218.52. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915772>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 20c. ClinicalTrialsGOV 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 21c. ClinicalTrialsGOV 2015. *Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns: NCT02138097*. Studiennummer des Sponsors: 1218.161. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 22c. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study to Compare the Efficacy and Safety of Administration of the Fix Dose Combination of Linagliptin Plus Metformin in Drug naïve Type 2 Patients: NCT01708902*. Studiennummer des Sponsors: 1288.18. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708902>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 23c. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): NCT02072096 / 2013-001473-24*. Studiennummer des Sponsors: F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 24c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 25c. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy: NCT01215097*. Studiennummer des Sponsors: 1218.65. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215097>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 26c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.

- 27c. ClinicalTrialsGOV 2016. *Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes: NCT02106104 / 2013-002493-47*. Studiennummer des Sponsors: DC2013RENALIS U1111-1143-9518 NL47157.029.13. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106104>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 28c. ClinicalTrialsGOV 2016. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 29c. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Sequential Treatment Based on Lina/MET After Short-term Intensive Insulin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: NCT03194945*. Studiennummer des Sponsors: 2016146. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194945>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 30c. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments: NCT02244164*. Studiennummer des Sponsors: Incretine study. Erasme University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 31c. ClinicalTrialsGOV 2017. *Prevention of Microvascular Complications in Prediabetes e-PREDICE Study: NCT03222765*. Studiennummer des Sponsors: EU-FP7 279074. Evidem Consultores SL (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222765>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 32c. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Regulatory Requirement Non Interventional Study to Monitor Safety and Effectiveness of Trajenta Duo in Type 2 Diabetes Patients in Korea: NCT01903356*. Studiennummer des Sponsors: 1288.22. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903356>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 33c. ClinicalTrialsGOV 2018. *ADA Linagliptin in Long Term Care: NCT02061969*. Studiennummer des Sponsors: IRB00071545 IRB00071946. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061969>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 34c. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effect of Linagliptin + Metformin vs Metformin Alone in Patients With Prediabetes: NCT03004612*. Studiennummer des Sponsors: CEI-22-16. Universidad de Guanajuato (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004612>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 35c. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 /*

- 2016-000242-57. Studiennummer des Sponsors: *IPPMed-2016-01-ELMI*. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 36c. ClinicalTrialsGOV 2019. *Linagliptin Add-on to Insulin Background Therapy: NCT02897349*. Studiennummer des Sponsors: *1218.102*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897349>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 37c. EU-Clinical Trials Register 0. *A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety trial of once daily linagliptin, 5 milligrams orally, as add on to basal insulin in elderly Type 2 Diabet: 2014-000904-88*. Studiennummer des Sponsors: *1218.149*. Boehringer Ingelheim Ellas SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000904-88, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 38c. EU-Clinical Trials Register 0. *A 24-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel group trial to assess the superiority of oral linagliptin and metformin compared to linagliptin monotherapy in newly diagnosed, trea: 2011-004158-24*. Studiennummer des Sponsors: *1218.83*. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004158-24, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 39c. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety: 2016-000669-21*. Studiennummer des Sponsors: *1218-0091*. Unifarma - União Internacional de Lab. Farmacêuticos, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 40c. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca: 2009-013157-15*. Studiennummer des Sponsors: *1218.74*. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 41c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, 3-armed parallel mechanistic intervention trial to assess the effect of 8-week empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) monotherapy,: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: *DC2017RACELINES01*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001547-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 42c. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 43c. EU-Clinical Trials Register 0. *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, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 44c. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with: 2009-013289-20.* Studiennummer des Sponsors: 1218.61. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013289-20, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 45c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin: 2008-001640-40.* Studiennummer des Sponsors: 1218.46. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001640-40, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 46c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (2009-015255-25.* Studiennummer des Sponsors: 1218.63. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 47c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 50: 2008-008494-59.* Studiennummer des Sponsors: 1218.52. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008494-59, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 48c. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic pa: 2008-008296-33.* Studiennummer des Sponsors: 1218.36. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008296-33, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

49c. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

50c. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin: 2012-002603-17*. Studiennummer des Sponsors: 1218.89. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

51c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose finding study of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 1: 2009-017004-91*. Studiennummer des Sponsors: 1218.56. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017004-91, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

52c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad: 2005-004597-24*. Studiennummer des Sponsors: 1218.6. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

53c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, double-dummy active-comparator controlled study investigating the efficacy and safety of Linagliptin co-administered with metformin QD at evening time versus metformin B: 2011-002276-16*. Studiennummer des Sponsors: 1218.60. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002276-16, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

54c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye: 2007-004585-40*. Studiennummer des Sponsors: 1218.20. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 55c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient: 2007-002457-24.*
Studiennummer des Sponsors: 1218.17. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002457-24, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 56c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient: 2007-002450-28.*
Studiennummer des Sponsors: 1218.18. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 57c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised controlled trial of the sulfonylurea Gliclazide and the DPP4 inhibitor Linagliptin on the frequency of hypoglycaemia among patients with Type 2 Diabetes and chronic kidney disease (CKD: 2015-002309-12.*
Studiennummer des Sponsors: GLOCOSE. Imperial College London, Joint Research Compliance Office (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002309-12, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 58c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy: 2009-013549-27.*
Studiennummer des Sponsors: 1218.62. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 59c. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg administered orally once daily) over 12 week: 2006-002311-27.*
Studiennummer des Sponsors: 1218.5. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002311-27, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 60c. EU-Clinical Trials Register 0. *An Individualized treatment Approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus: 2013-001473-24.*
Studiennummer des Sponsors: F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 61c. EU-Clinical Trials Register 0. *Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe: 2013-000418-39.* Studiennummer des Sponsors: EPREDICE2013. EVIDEM CONSULTORES SL (EVIDEM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

000418-39, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

62c. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of Linagliptin in comparison with Glimpiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: 2012-000179-17*. Studiennummer des Sponsors: *Ikfe-Lina-002*. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

63c. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of Linagliptin therapy on myocardial diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: 2012-003858-81*. Studiennummer des Sponsors: *12-025*. RWTH Aachen, Medizinische Fakultät (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003858-81, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

64c. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

65c. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment: 2013-000364-28*. Studiennummer des Sponsors: *00/0594-LINARI*. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000364-28, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

66c. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of Linagliptin on endothelial function and global arginine bioavailability ratio in coronary artery disease patients with early diabetes: 2013-000330-35*. Studiennummer des Sponsors: *HS-2012-1*. Medizinische Universität Graz (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000330-35, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

67c. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately: 2015-002417-29*.

Studiennummer des Sponsors: *NN2211-4232*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

68c. EU-Clinical Trials Register 0. *Linagliptin as a modulator of vascular inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus: 2012-003859-12*. Studiennummer des Sponsors: *12-027*. RWTH Aachen University for the Medical Faculty, represented by Clinical Trial Center Aachen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2012-003859-12, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

69c. PharmnetBund 0. *A 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety trial of once daily linagliptin, 5 milligrams orally, as add on to basal insulin in elderly Type 2 Diabetes Mellitus patients with insufficient glycaemic control: 2014-000904-88.* Studiennummer des Sponsors: 1218.149. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

70c. PharmnetBund 0. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial: 2009-013157-15.* Studiennummer des Sponsors: 1218.74. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

71c. PharmnetBund 0. *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.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

72c. PharmnetBund 0. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin 500 mg, or of BI 1356 2.5 mg + metformin 1000 mg, with the individual components of metformin (500 mg or 1000 mg twice daily), and BI 1356 (5.0 mg, once daily) over 24 weeks in drug naïve or previously treated (4 weeks wash-out and 2 weeks placebo run-in) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control: 2008-001640-40.* Studiennummer des Sponsors: 1218.46. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

73c. PharmnetBund 0. *A phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg versus monotherapy with metformin 1000 mg over 54 weeks in type 2 diabetic patients previously completing the double-blind part of study 1218.46: 2008-008494-59.*

Studiennummer des Sponsors: 1218.52. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

74c. PharmnetBund 0. *A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy: 2008-008296-33.* Studiennummer des Sponsors: 1218.36. Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH

& Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

75c. PharmnetBund 0. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemc and renal efficacy of once daily administration of linagliptin 5 mg for 24 weeks in type 2 diabetes patients, with micro- or macroalbuminuria (30-3000mg/g creatinine) on top of current treatment (with Angiotensin Converting Enzyme inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker) - MARLINA (Efficacy, safety & Modification of Albuminuria in type 2 diabetes subjects with Renal disease with LINAgliptin): 2012-002603-17. Studiennummer des Sponsors: 1218.89.*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A2.

76c. PharmnetBund 0. *A randomised, double-blind, double-dummy active-comparator controlled study investigating the efficacy and safety of Linagliptin co-administered with metformin QD at evening time versus metformin BID over 14 weeks in treatment naive type 2 diabetes and insufficient glycaemic control: 2011-002276-16. Studiennummer des Sponsors: 1218.60. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

77c. PharmnetBund 0. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with a sulphonylurea: 2007-002450-28. Studiennummer des Sponsors: 1218.18. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

78c. PharmnetBund 0. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy: 2007-004585-40.*

Studiennummer des Sponsors: 1218.20. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

79c. PharmnetBund 0. *An Individualized treatment approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus: 2013-001473-24.*

Studiennummer des Sponsors: F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

80c. PharmnetBund 0. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

- 81c. PharmnetBund 0. *Effects of Linagliptin on active GLP-1 concentrations in subjects with renal impairment: 2013-000364-28*. Studiennummer des Sponsors: 00/0594-LINARI. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 82c. PharmnetBund 0. *Effekt von Linagliptin auf die myokardiale diastolische Dysfunktion in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: 2012-003858-81*. Studiennummer des Sponsors: 12-025. RWTH Aachen, Medizinische Fakultät (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 83c. PharmnetBund 0. *Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study: 2017-003296-60*. GWT TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 84c. PharmnetBund 0. *Prospektive, randomisierte, kontrollierte, parallel-Arm Studie zur Analyse der Effekte einer kombinierten Therapie mit Empagliflozin und Linagliptin verglichen mit Metformin und Insulin glargin auf renale und vaskuläre Veränderungen bei Diabetes mellitus Typ 2: 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: IPPMed-2016-01-ELMI. IPPMed - Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 85c. PharmnetBund 0. *Wirkung von Linagliptin im Vergleich mit Glimpirid als zusätzliche Medikation zu Metformin auf postprandiale Beta Zellfunktion, postprandialen Metabolismus und oxidativen Stress in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus: 2012-000179-17*. Studiennummer des Sponsors: Ikfe-Lina-002. ikfe GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 86c. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with pioglitazone: 2009-013289-20*. Studiennummer des Sponsors: 1218.61. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013289-20-FR>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 87c. WHO ICTRP 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (age = 70 years) with insufficient glycaemic control (HbA1c = 7.0) despite metformin and/or sulphonylurea and/or insulin therapy: 2009-015255-25*. Studiennummer des Sponsors: 1218.63. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015255-25-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 88c. WHO ICTRP 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin 500 mg, or of BI 1356 2.5 mg + metformin 1000 mg, with the individual components of metformin (500 mg or 1000 mg twice daily), and BI 1356 (5.0 mg, once daily) over 24 weeks in drug naïve or previously treated (4 weeks wash-out and 2 weeks placebo run-in) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control: 2008-001640-40.* Studiennummer des Sponsors: 1218.46. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001640-40-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 89c. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy: 2007-004585-40.* Studiennummer des Sponsors: 1218.20. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004585-40-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 90c. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with a sulphonylurea: 2007-002450-28.* Studiennummer des Sponsors: 1218.18. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002450-28-GB>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 91c. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy: 2007-002457-24.* Studiennummer des Sponsors: 1218.17. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002457-24-FI>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 92c. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite metformin therapy, including an open-label glimepiride treatment arm: 2005-004597-24.* Studiennummer des Sponsors: 1218.6. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004597-24-GB>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

- 93c. WHO ICTRP 2012. *A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of maximal metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control: 2009-013549-27*. Studiennummer des Sponsors: 1218.62. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013549-27-BE>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 94c. WHO ICTRP 2012. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg administered orally once daily) over 12 weeks in drug naïve and treated patients with Type 2 diabetes with insufficient glycaemic control (study includes an open-label metformin treatment arm): 2006-002311-27*. Studiennummer des Sponsors: 1218.5. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002311-27-CZ>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 95c. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients: 2011-000383-10*. 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: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 96c. WHO ICTRP 2014. *linagliptin in combination with metformin in treatment naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control: NCT01438814 / 2011-002276-16*. Studiennummer des Sponsors: 1218.60. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002276-16-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 97c. 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: 2012-002271-34*. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Unifarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A3.
- 98c. WHO ICTRP 2015. *Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT01547104 / 2012-000179-17*. Studiennummer des Sponsors: Ikfe-Lina-002. Marcus Borchert (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547104>, abgerufen am:

15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 99c. WHO ICTRP 2015. *Effect of Linagliptin on Insulin Sensitivity and Pancreatic Beta Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT02097342*. Studiennummer des Sponsors: *Linagliptin*. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097342>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 100c. 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: 2012-002270-31*. 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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

- 101c. WHO ICTRP 2016. *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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 102c. WHO ICTRP 2016. *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: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 103c. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone: 2015-002417-29*. Studiennummer des Sponsors: *NN2211-4232*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 104c. WHO ICTRP 2016. *Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes: NCT02106104 / 2013-002493-47*. Studiennummer des Sponsors: *DC2013RENALIS NL47157.029.13 U1111-1143-9518*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02106104>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 105c. WHO ICTRP 2017. *A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimpiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is*

Inappropriate: NCT00740051 / 2007-007485-38. Studiennummer des Sponsors: 1218.50. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740051>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

106c. WHO ICTRP 2017. *A Regulatory Requirement Non Interventional Study to Monitor Safety and Effectiveness of Trajenta Duo in Type 2 Diabetes Patients in Korea: NCT01903356. Studiennummer des Sponsors: 1288.22. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903356>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

107c. WHO ICTRP 2017. *An Individualized treatment approach for older patients: A randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM: 2013-001473-24. Studiennummer des Sponsors: F3Z-MC-IOQL. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

108c. WHO ICTRP 2017. *Comparison of the Bioavailability of Metformin Between Medium Dose Linagliptin/Metformin Tablets and Medium Dose Glucophage Tablet Given With Linagliptin Tablet: NCT01383356. Studiennummer des Sponsors: 1288.19. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383356>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

109c. WHO ICTRP 2017. *Comprehensive Add on Study in Japan: NCT01204294. Studiennummer des Sponsors: 1218.78. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204294>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

110c. WHO ICTRP 2017. *Effects of Sequential Treatment Based on Lina/MET After Short-term Intensive Insulin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: NCT03194945. Studiennummer des Sponsors: 2016146. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194945>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

111c. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of 3 Doses of B11356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients: NCT00328172. Studiennummer des Sponsors: 1218.5. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328172>, abgerufen am: 15.03.2019.*

Ausschlussgrund: A1.

112c. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy: NCT01215097. Studiennummer des Sponsors: 1218.65. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter:*

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215097>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

113c. WHO ICTRP 2017. *Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes: NCT01512979 / 2011-004158-24*. Studiennummer des Sponsors: 1218.83. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512979>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

114c. WHO ICTRP 2017. *Prevention of Microvascular Complications in Prediabetes e-PREDICE Study: NCT03222765*. Studiennummer des Sponsors: EU-FP7 279074. Evidem Consultores SL (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222765>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

115c. WHO ICTRP 2017. *Study to Compare the Efficacy and Safety of Administration of the Fix Dose Combination of Linagliptin Plus Metformin in Drug naïve Type 2 Patients: NCT01708902*. Studiennummer des Sponsors: 1288.18. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708902>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

116c. WHO ICTRP 2018. *Early Prevention of Diabetes Complications in people with Pre-Diabetes in Europe: 2013-000418-39*. Studiennummer des Sponsors: EPREDICE2013. EVIDEM CONSULTORES SL (EVIDEM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000418-39-PL>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

117c. WHO ICTRP 2018. *The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes: 2017-001547-12*. Studiennummer des Sponsors: DC2017RACELINES01. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

118c. WHO ICTRP 2019. *A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin, in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus: CTRI/2018/01/011284*. Dr Sanjay Khattri (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

119c. WHO ICTRP 2019. *A clinical Trial to compare the effects and safety of different combinations of the trial drug and metformin over 24 weeks in drug naïve or previously treated (after with holding the treatment for 4 weeks) type 2 diabetic patients with poor control of blood sugar levels: 2008-001640-40*. Studiennummer des Sponsors: 1218.46. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000125>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

120c. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial to study the effect of linagliptin co-administered with metformin (once daily) in the evening versus metformin twice daily in treatment naive type 2 diabetes mellitus: NCT01438814 / 2011-002276-16*. Studiennummer des Sponsors: 1218.60. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002817>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

121c. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial to study the effects of Linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus despite taking metformin therapy in combination with pioglitazone: NCT00996658*. Studiennummer des Sponsors: 1218.61. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/001081>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

122c. WHO ICTRP 2019. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL: PER-083-11*. Studiennummer des Sponsors: 1275.1. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-083-11>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

123c. WHO ICTRP 2019. *Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin: NCT01422876*. Studiennummer des Sponsors: 1275.10. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005914>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A3.

124c. WHO ICTRP 2019. *Comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 2 diabetes, between metformin high dose group and combination of metformin and sitagliptin or linagliptin group as assessed by continuous glucose monitoring (CGM): JPRN-UMIN000019033*. Jikei University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

- 125c. WHO ICTRP 2019. *Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes: NCT02752113 / 2016-000242-57*. Studiennummer des Sponsors: *IPPMed-2016-01-ELMI*. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752113>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A2.
- 126c. WHO ICTRP 2019. *Japanese study of Linagliptin for type 2 diabetes patients with NAFLD in Kagoshima: JPRN-UMIN000014864*. Japan society of Patient Reported Outcome (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014864>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 127c. WHO ICTRP 2019. *Linagliptin in Combination With Metformin in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control: PER-102-11*. Studiennummer des Sponsors: *1218.60*. Boehringer Ingelheim, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-102-11>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 128c. WHO ICTRP 2019. *Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes: 2011-004158-24 / SLCTR/2012/004*. Studiennummer des Sponsors: *1218.83*. Boehringer Ingelheim India (Pvt) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2012/004>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 129c. WHO ICTRP 2019. *Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes: NCT01512979 / 2011-004158-24*. Studiennummer des Sponsors: *1218.83*. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003082>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 130c. WHO ICTRP 2019. *The Randomized study of Linagliptin effectiveness for Endothelial function by using FMD: JPRN-UMIN000012783*. Japan society for Patient Reported Outcom (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012783>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.
- 131c. WHO ICTRP 2019. *The Study of INitial choice of DPP-4i in Japanese T2DM patients: Effects of Linagliptin on QOL: JPRN-UMIN000022953*. Juntendo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022953>, abgerufen am: 15.03.2019.
Ausschlussgrund: A1.

132c. WHO ICTRP 2019. *To compare the effects & safety of linagliptin 2.5mg twice daily dose vs linagliptin 5mg OD dose for 12weeks with background therapy of metformin, in subjects who are not exposed to linagliptin or previously treated with other OHG drugs in patients with type-2DM & insufficient blood glucose control: 2009-013549-27.*

Studiennummer des Sponsors: 1218.62. Boehringer Ingelheim Korea Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000824>, abgerufen am: 15.03.2019.

Ausschlussgrund: A1.

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 4-59 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 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.9

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 25 mg und Empagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zu Linagliptin 5 mg und Metformin.</p> <p>Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte einmal täglich über 24 Wochen bei Patienten mit T2DM, die das HbA1c-Einschlusskriterium ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ und $\leq 10,5\%$) nach der vorangegangenen 16-wöchigen Open-Label-Behandlung mit Linagliptin 5 mg auf einer Metformin-Hintergrundtherapie erfüllten. Die Bewertung des primären Wirksamkeitseindpunktes erfolgte nach 24 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Die Studie wurde entworfen, um die Überlegenheit von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu evaluieren. Die Hypothesentests wurden in der folgenden hierarchischen Abfolge durchgeführt:</p> <p><u>Überlegenheit von Empagliflozin vs. Placebo: Änderung des HbA1c-Wertes</u></p> <p>H0,1: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo vs.</p> <p>H1,1: Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo</p> <p>H0,2: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo vs.</p> <p>H1,2: Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo</p> <p>Sowohl H0,1 als auch H0,2 mussten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (2-seitig) mit einem Unterschied zugunsten von Empagliflozin abgelehnt werden, um die Überlegenheit von Empagliflozin zu bestätigen. Wenn H0,1 oder H0,2 nicht abgelehnt werden konnten, dann konnten keine konfirmatorischen Tests in Bezug auf die Wirksamkeit auf Basis der folgenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hypothesentests vorgenommen werden (nur noch exploratives Testen). Wenn die Überlegenheit beider Empagliflozin-Dosierungen für den primären Endpunkt etabliert wurde, sollten die sekundären Endpunkte ausgewertet werden:</p> <p><u>Überlegenheit von Empagliflozin vs. Placebo: Änderung der NPG</u> H0,3: Kein Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo H1,3: Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo H0,4: Kein Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo H1,4: Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo</p> <p><u>Überlegenheit von Empagliflozin vs. Placebo: Änderung des Körpergewichts</u> H0,5: Kein Unterschied in der Änderung des Körpergewichts nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo H1,5: Unterschied in der Änderung des Körpergewichts nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo H0,6: Kein Unterschied in der Änderung des Körpergewichts nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo H1,6: Unterschied in der Änderung des Körpergewichts nach 24 Wochen Behandlung zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale Parallelgruppen-Studie (3 Gruppen) zum Vergleich von Empagliflozin (25 mg und 10 mg) mit Placebo in Kombination mit Linagliptin (5 mg) und Metformin 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	<p>Insgesamt gab es zwei globale und eine lokale (Kanada) Protokolländerungen.</p> <p><u>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbrüche im Fall von Änderungen der Metformin-Hintergrundtherapie oder im Fall eines Verdachts auf Pankreatitis wurden als Therapieabbruchkriterien eingeführt. • Aufgrund einer Beratung durch eine Gesundheitsbehörde erfolgte eine Änderung des primären Analysemodells von ANCOVA (LOCF) auf MMRM (OC). • Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Ereignisse wurde ein externes unabhängiges Komitee gebildet. • Die Verabreichung von Kräuter- und Nahrungsergänzungsmitteln bzw. -medikamenten, die Auswirkung auf die zu prüfenden Präparate hatten, wurden als Kriterium

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für den Behandlungs- und Bewertungsausschluss hinzugefügt.</p> <p>Die lokale Änderung im kanadischen Protokoll wurde vor der Implementierung genehmigt. Zu den detaillierten Änderungen sei auf den Studienbericht verwiesen (Boehringer Ingelheim 2016c)</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit T2DM-Diagnose vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Männliche und weibliche Patienten mit Diät und Bewegung, die eine Metforminbehandlung mit unveränderter Dosis für mindestens 12 Wochen vor Beginn des Screenings aufweisen mussten; ≥ 1500 mg/Tag Metformin, maximal verträgliche Dosis (Dokumentation erforderlich) oder maximale Dosis gemäß lokalem Label • HbA1c $>8,0$ % und $\leq 10,5$ % beim Screening für die Aufnahme in die 16-wöchige Behandlungsphase. • HbA1c $>7,0$ % und $\leq 10,5$ % in der vierten Visite für die Randomisierung in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase • Alter ≥ 18 Jahre • BMI ≤ 45 kg/m² beim Screening • Eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung musste vor dem Screening vorliegen und im Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung lokal gültigen Gesetzgebung sein <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >270 mg/dl (>15 mmol/l) nach nächtlichem Fasten während der Open-Label-Phase (Visite 2 bis Visite 4) und der Open-Label-Placebo-Add-on-Phase (Visite 4 bis Visite 5) und einer zweiten bestätigenden Messung (nicht am selben Tag im zentralen oder lokalen Labor durchgeführt) • Behandlung mit anderen Antidiabetika (mit Ausnahme von Metformin) in den 12 Wochen vor Visite 2. Behandlung mit anderen Antidiabetika (mit Ausnahme der Studienmedikation und Metformin) vor der Randomisierung • Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris), Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke innerhalb der drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung • Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert als Serumspiegel der SGPT, SGOT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs bei den Visiten 1 oder 4 • Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m² (durch MDRD-Formel ermittelt), beim Screening oder während der Placebo Add-on-Phase • Vererbare Galaktoseintoleranz • Kontraindikation für Metformin oder Linagliptin nach lokalem Label

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangener (innerhalb der letzten zwei Jahre) oder geplanter bariatrischer Eingriff (oder anderer Eingriff zur Gewichtsreduktion) oder anderer gastrointestinaler Eingriff, der die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnte • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten (z. B. Sibutramin, Orlistat) innerhalb der drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screenings (z. B. Chirurgie, aggressive Diäten, etc.), die zu einem instabilen Körpergewicht führen • Behandlung mit systemischen Steroiden (orale oder parenterale Gabe) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM • Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen oder nicht damit einverstanden sind, während der Studienteilnahme regelmäßige Schwangerschaftstests durchzuführen (akzeptierte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, transdermale Pflaster, intrauterine Kontrazeptiva, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz, Double Barriere Methode, sterilisierter Partner). • Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der drei Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage oder Teilnahme in der Follow-up-Phase einer anderen Studie (Teilnahme in Beobachtungsstudien war zugelassen) • Jeglicher andere klinische Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Internationale multizentrische Studie mit 90 Studienzentren in 10 Ländern (Australien, Brasilien, Frankreich, Kanada, Korea, Neuseeland, Norwegen, Spanien, Taiwan, USA).</p> <p>Sponsor der Studie war Boehringer Ingelheim Norway KS.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Open-Label-Phase:</u> Behandlung mit Linagliptin 5 mg über 16 Wochen.</p> <p><u>Open-Label Placebo Add-on-Phase:</u> eine Woche Behandlung mit Placebo für FDC Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo für FDC Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg zusätzlich zu Linagliptin 5 mg.</p> <p><u>Doppelblinde Phase:</u> Behandlung mit Studienmedikation (Tabletten zur oralen Einnahme) über 24 Wochen. Die Patienten wurden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo für Linagliptin 5 mg, Placebo für FDC Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg, FDC Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg - Placebo für Linagliptin 5 mg, FDC Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg, Placebo für FDC Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg - Linagliptin 5 mg, Placebo für FDC Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg, Placebo für FDC Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt wurde als die Änderung von Baseline (Visite 5) im HbA1c (%) nach 24 Wochen (Visite 9) Behandlung mit der Studienmedikation während der doppelblinden Phase definiert. Baseline war als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme der Studienmedikation (doppelblinde Phase) definiert. Für die vor der Open-Label-Phase erhobene Messungen wird die Bezeichnung „Vorbehandlung“ benutzt.</p> <p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der NPG (mmol/l) von Baseline bis Woche 24 in der doppelblinden Phase • Änderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 24 in der doppelblinden Phase <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit HbA1c ≥ 7 % bei Baseline, die HbA1c < 7 % nach 24 Wochen erreicht haben • Anteil der Patienten mit HbA1c $\geq 6,5$ % bei Baseline, die HbA1c $< 6,5$ % nach 24 Wochen erreicht haben • Anteil der Patienten, die eine Verringerung im HbA1c-Wert von mindestens 0,5 % von Baseline bis Woche 24 erreicht haben • Änderung der NPG von Baseline über die Zeit • Änderung des HbA1c von Baseline über die Zeit • Änderung des Körpergewichts von Baseline über die Zeit • Prozentuale Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 24 • Änderung des Hüftumfangs von Baseline bis Woche 24 • Änderung des durchschnittlichen SBP und des durchschnittlichen DBP von Baseline über die Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt: Verringerung im HbA1c-Wert von mindestens 0,5 %, Verringerung des SBP >3 mmHg und Gewichtsverlust >2 % von Baseline bis Woche 24 <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte für die 16 Wochen Open-Label-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA1c von der Vorbehandlung (Visite 2) bis Woche 16 (Visite 4) • Änderung der NPG von der Vorbehandlung (Visite 2) bis Woche 16 (Visite 4) • Anteil der Patienten, die HbA1c <7 % nach 16 Wochen (Visite 4) erreicht haben • Anteil der Patienten, die eine Verringerung im HbA1c-Wert von mindestens 0,5 % nach 16 Wochen (Visite 4) erreicht haben • Änderung des Körpergewichts von der Vorbehandlung (Visite 2) bis Woche 16 (Visite 4) <p><u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Vitalparameter • Laborwerte • hypoglykämische Ereignisse • UE von besonderem Interesse • Kardiovaskuläre und pankreatische Ereignisse • Inzidenz und Intensität von UE sowie von SUE • Therapieabbruch wegen UE, körperliche Untersuchung, 12-Kanal-EKG <p><u>Weitere sicherheitsrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den klinischen Laborwerten von der Vorbehandlung und von Baseline • Änderung in den Vitalparametern von der Vorbehandlung und von Baseline • Änderung in der Albuminurie von der Vorbehandlung und von Baseline <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche EQ-5D visuelle Analogskala und Gesundheitszustand Indexwerte über die Zeit • Gesundheitswesen Ressourcenauslastung über die Zeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter den Annahmen eines Unterschieds zwischen den Studienarmen bezüglich der durchschnittlichen Veränderung im HbA1c-Wert nach 24 Wochen von 0,55 % und einer Standardabweichung von 1,1 % führt eine Stichprobengröße von 104 Patienten pro Studienarm zu einer Gesamt-Power von ~90 %.</p> <p>Mit einer angenommenen Drop-out-Rate von ungefähr 7 % müsste die Stichprobe aus 111 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit drei Vergleichsgruppen wurde eine Stichprobe von insgesamt 333 randomisierten Patienten errechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Interactive Voice/Web-based Response Systems erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis einer Computer-generierten Zufallssequenz bei einer Blockgröße von 3 (Blockrandomisierung). Die Randomisierung wurde anhand von 3 Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c (<8,5 % oder ≥8,5 %) vor der Randomisierung (Werte aus der Visite 4) • Nierenfunktion (leichte Niereninsuffizienz: $60 \leq \text{eGFR} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder normale Nierenfunktion: $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vor der Randomisierung (ganzzahlige eGFR-Werte aus den Kreatinin-Werten der Visite 4) • Region (Europa, Asien, Nordamerika oder Lateinamerika). Patienten aus den Zentren in Australien und Neuseeland wurden zu diesem Zweck mit Europa gruppiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Randomisierungscode wurde durch ein Softwaresystem generiert und durch einen studienunabhängigen Statistiker validiert. Ein Interactive Voice/Web-based Response Systems wurde für die Randomisierung und Zuordnung von Versuchsmedikamenten zu den Patienten benutzt. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Nach der Randomisierung bei Visite 5 blieben Patienten, Forscher und alle an der Analyse Beteiligten, sowie jeder mit einem Interesse an dieser doppelblinden Studie, zu den zugeordneten Behandlungen verblindet. Der Randomisierungscode verblieb bis Datenbankschluss geheim.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Die Verpackung, Beschriftung und Verteilung der Studienmedikamente wurde von Almac Clinical Technologies durchgeführt. Über die Studienaufnahme eines Patienten entschied der Prüfarzt. Der Studieneinschluss hing von der kompletten medizinischen Vorgeschichte, einschließlich einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab. Ein Interactive Voice/Web-based Response Systems von Parexel wurde für die Randomisierung und Zuordnung von Versuchsmedikamenten zu den Patienten benutzt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Studienmedikation der ersten 16 Wochen Behandlungsphase und der Placebo Add-on-Phase waren Open-Label. Das Placebo Add-on zielte darauf ab, dass die Patienten das doppelblinde Regime vor der Randomisierungsvisite verstanden hatten. Die Medikamente wurden während der 24 Wochen Behandlungsphase doppelblind verabreicht. Um die Verblindung in den Studienarmen zu erhalten, nahm jeder Patient täglich drei Tabletten in einem Doppel-Dummy-Design für 24 Wochen ein. Nach der Randomisierung in der fünften Visite blieben bis nach Datenbankschluss Patienten, Forscher und alle in der Analyse Beteiligten, sowie jeder mit einem Interesse an dieser doppelblinden Studie, gegenüber den zugeordneten Behandlungen verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aufgrund der unterschiedlichen Tablettengrößen von Linagliptin 5 mg und FDC (Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg) wurde ein Doppel-Dummy-Design gewählt. Placebo-Tabletten waren in ihrer Größe und äußeren Erscheinung identisch zu den entsprechenden aktiven Tabletten, um die Verblindung zu erhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Populationen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Screened Set (SCR): alle Patienten, die an mindestens einer Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung abgegeben haben • Open-Label Set (OLS): alle Patienten im SCR, die in die Open-Label-Phase eingingen • Open-Label Treated Set (OLTS): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Behandlung erhalten haben • Open-Label Full Analysis Set (OLFAS): alle Patienten im OLTS, für die ein ermittelter HbA1c-Wert vor der Behandlung und mindestens ein ermittelter Wert während der Open-Label-Phase vorlag • Randomised Set (RS): alle Patienten im OLS, die zu einer Studienbehandlung der doppelblinden Phase randomisiert wurden • Treated Set (TS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung der doppelblinden Phase erhalten haben • Full Analysis Set (FAS): alle Patienten im TS, für die ein Baseline HbA1c-Wert und mindestens ein ermittelter Wert während der doppelblinden Phase vorlag • FAS-Completers: alle Patienten im FAS, die mindestens 23 Wochen Behandlung in der doppelblinden Phase vollendeten und die Studie nicht frühzeitig abbrachen • Per Protocol Set (PPS): alle Patienten im FAS, die keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte • PPS-Completers: alle Patienten im PPS, die die für FAS-Completers definierte minimale Behandlungsdauer erfüllten und die Studie nicht frühzeitig abbrachen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Analysen des primären Endpunktes</u></p> <p><u>Primäre Analyse</u></p> <p>Die primäre Analyse erfolgte anhand eines beschränkten Maximum-Likelihood-basierten Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) für den Vergleich zwischen Änderungen im HbA1c-Wert (%) von Baseline bis Woche 24 der doppelblinden Behandlung. Die Analyse beinhaltet die folgenden Covariaten: Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, geografische Region, Visite, Interaktion Behandlung/Visite und Baseline-HbA1c. Nur vorhandene Daten wurden in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden implizit durch das Modell behandelt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung der primären Analyse mit den FAS (OC-IR), PPS (OC) und FAS-Completers (OC), um den Einfluss der Rescue-Medikation, wichtigen Protokollverletzungen und den vorzeitigen Studienabbruch auf dem primären Endpunkt zu bewerten. Es wurde das selbe MMRM wie in der primären Analyse genutzt. • Analyse des primären Endpunkts mit dem FAS (LOCF) mithilfe eines ANCOVA-Modells • Analyse des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt mittels desselben MMRM aus der primären Analyse zusätzlich adjustiert nach der Interaktion Baseline-HbA1c/Visite • Analyse des FAS unter Verwendung eines multiplen Imputation-Ansatzes • Wiederholung der primären Analyse ausschließlich mit FAS-Patienten aus einem europäischen Land, Australien, Neuseeland, Kanada oder USA <p><u>Analysen der sekundären Endpunkte</u></p> <p>Eine MMRM-Analyse wurde für jeden zentralen sekundären kontinuierlichen Endpunkt bei Woche 24 der doppelblinden Phase auf Basis des FAS (OC) für bestätigende Hypothesentests, wie auch auf Basis des FAS (OC-IR), PPS (OC) und FAS-Completers (OC) für die Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die ANCOVA wurde für jeden zentralen sekundären kontinuierlichen Endpunkt bei Woche 24 der doppelblinden Phase basierend auf FAS (LOCF) durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Standard Sicherheitsanalysen wurden für das TS und für das OLTS durchgeführt. Alle Sicherheitsdaten wurden unter Verwendung deskriptiver Statistik analysiert. Es war keine formale Analyse für Sicherheitsendpunkte geplant.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalyse des primären Endpunkts</u></p> <p>Die MMRM-Modelle wurden durch die Modellierung des primären Endpunktes mit Baseline-HbA1c, Baseline-Nierenfunktion, geographischer Region, Subgruppe, Visite, Behandlung sowie den Interaktionen Subgruppe/Visite, Behandlung/Visite, Subgruppe/Behandlung und Visite/Behandlung durch Subgruppe für jede Subgruppe individuell angepasst. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix genutzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Subgruppenanalysen der sekundären Endpunkte</u> Subgruppenanalysen der zentralen sekundären Endpunkte wurde analog zu der Subgruppenanalyse des primären Endpunkts durchgeführt.
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 in der doppelblinden Phase: Empagliflozin 25 mg: 111 Empagliflozin 10 mg: 112 Placebo: 110 b) Behandelte Patienten in der doppelblinden Phase: Empagliflozin 25 mg: 110 Empagliflozin 10 mg: 112 Placebo: 110 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Empagliflozin 25 mg: 110 Empagliflozin 10 mg: 109 Placebo: 108
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 01.03.2013 bis 23.05.2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; DBP: Diastolischer Blutdruck; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FDC: Fixed Dose Combination; GCP: Good Clinical Practice; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward; MDRD: Modification of diet in renal disease; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NPG: Nüchternplasmaglukose; OC: Observed Cases; OLFAS: Open-Label Full Analysis Set; OLS: Open-Label Set; OLTS: Open-Label Treated Set; PPS: Per Protocol Set; REML: Restricted maximum likelihood; RS: Randomised Set; SBP: Systolischer Blutdruck; SCR: Screened Set; SD: Standardabweichung; SGLT-2: Natrium-Glucose-Cotransporter 2; SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase; SGPT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase; STEMI: ST-Elevation Myocardial Infarction; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

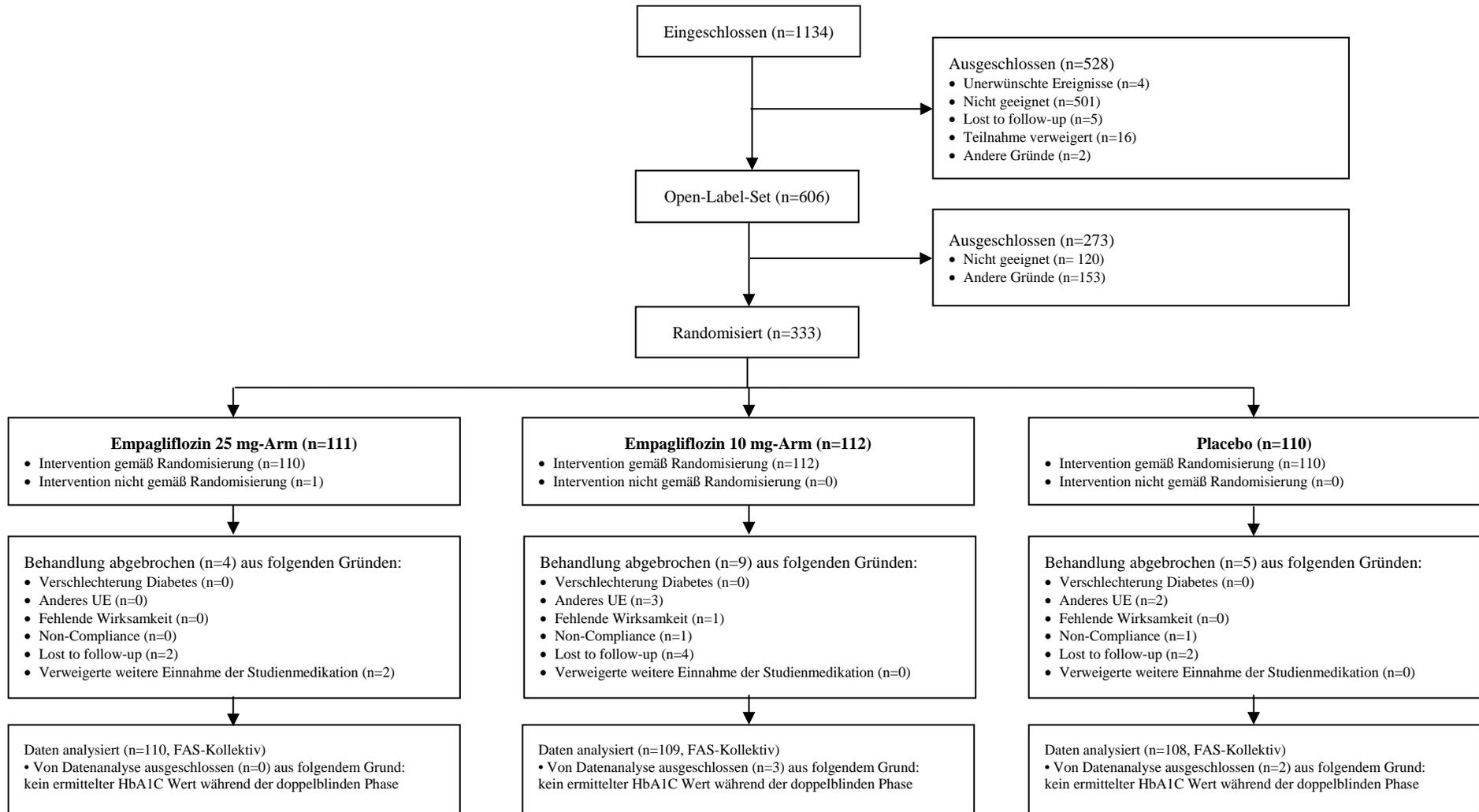


Abbildung 4-15: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.9

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin 5 mg im Vergleich zu Placebo, jeweils verabreicht als Add-on zu Empagliflozin 25 mg oder 10 mg und Metformin.</p> <p>Die Verabreichung aller Studienbehandlungen erfolgte oral über 24 Wochen bei Patienten mit T2DM, die das HbA1c-Einschlusskriterium ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ und $\leq 10,5\%$) nach der vorangegangenen 16-wöchigen Open-Label-Behandlung mit Empagliflozin 25 mg oder 10 mg auf einem Metformin Therapiehintergrund erfüllten. Die Bewertung des primären Wirksamkeitseindpunktes erfolgte nach 24 Wochen der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Die Studie wurde entworfen, um die Überlegenheit von Linagliptin 5 mg gegenüber Placebo zu evaluieren. Die Hypothesentests wurden in der folgenden hierarchischen Abfolge durchgeführt</p> <p>Studienpopulation A: Add-on zu Empagliflozin 25 mg und Metformin</p> <p><u>Überlegenheit von Linagliptin 5 mg vs. Placebo: Änderung des HbA1c-Wertes</u> H0,1: Kein Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Linagliptin 5 mg und Placebo vs. H1,1: Unterschied in der Änderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung zwischen Linagliptin 5 mg und Placebo</p> <p>H0,1 musste auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (2-seitig) mit einem Unterschied zugunsten von Linagliptin 5 mg abgelehnt werden, um die Überlegenheit von Linagliptin 5 mg zu bestätigen. Wenn H0,1 nicht abgelehnt werden konnte, dann konnten keine konfirmatorischen Tests in Bezug auf Wirksamkeit auf Basis dieses oder allen nachfolgenden Hypothesentests vorgenommen werden.</p> <p>Wenn die Überlegenheit von Linagliptin 5 mg für den primären Endpunkt etabliert wurde, sollten die sekundären Endpunkte ausgewertet werden:</p> <p><u>Überlegenheit von Linagliptin 5 mg vs. Placebo: Änderung der NPG</u> H0,2: Kein Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Linagliptin 5 mg und Placebo vs. H1,2: Unterschied in der Änderung der NPG nach 24 Wochen Behandlung zwischen Linagliptin 5 mg und Placebo</p> <p>Studienpopulation B: Add-on zu Empagliflozin 10 mg und Metformin</p> <p>Für die Analyse des primären und der sekundären Endpunkte für die Studienpopulation B wurde ein hierarchisches Verfahren, wie oben geschildert, angewendet. Eine Adjustierung von α zwischen den Populationen A und B war nicht nötig, da diese als zwei getrennte Studien betrachtet wurden.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, Phase III, Parallelgruppen-Studie zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg) im Vergleich zu Placebo. Linagliptin (5 mg) wurde jeweils verabreicht als ein Kombinationspräparat mit Empagliflozin 10 mg oder 25 mg für 24 Wochen bei Patienten mit Diabetes mellitus 2 und einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Empagliflozin 10 mg/täglich oder 25 mg/täglich mit einer Metformin-Hintergrundtherapie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es drei globale und drei lokale Änderungen:</p> <p><u>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung 1 (05. Juni 2013): Therapieabbrüche im Fall von Änderungen in der Metformin-Hintergrundtherapie oder im Fall eines Verdachts auf Pankreatitis (eingeschlossen Linagliptin-Kennzeichnung) wurden als Therapieabbruchkriterien hinzugefügt. Kleine Korrekturen und Präzisierungen für die Konsistenz innerhalb des CTR sowie im Entwicklungsprogramm wurden durchgeführt. • Änderung 2 (27. November 2013): Aufgrund von Kommentaren in einem Beratungsbrief einer Gesundheitsbehörde wurde eine Änderung des primären Analysenmodells von ANCOVA (LOCF) auf MMRM (OC) durchgeführt. • Änderung 3 (11. Juni 2014): Kleine administrative Aspekte und Präzisierungen des CTP. Diese erfordern keine Zustimmung von IRB/IEC. <p>Die lokale Änderung im kanadischen- (22. August 2012), portugiesischen- (13. Februar 2013) und dem deutschen- (21. November 2012) Protokoll wurde vor der Implementierung genehmigt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM-Diagnose vor der Einwilligung 2. Männliche und weibliche Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan, die vor der ersten Gabe der OL-Medikation (d. h. bei Visite 2) eine Metformin-Vorbehandlung von mindestens 12 Wochen bei unveränderter Metformindosis hatten. Patienten mussten auf ≥ 1500 mg/Tag Metformin oder maximal verträgliche Dosis (Dokumentierung erforderlich) oder maximale Dosis gemäß lokalem Label eingestellt sein. 3. HbA1c $>8,0$ % und $\leq 10,5$ % beim Screening für die Aufnahme in die 16-wöchige Open-Label-Phase 4. HbA1c $>7,0$ % und $\leq 10,5$ % in der vierten Visite für die Randomisierung in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. BMI ≤ 45 kg/m² beim Screening (Visite 1) 7. Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung musste vor dem Screening vorliegen und im Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung lokal gültigen Gesetzgebung sein.

		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unkontrollierte Hyperglykämien mit einem PG-Wert von >270 mg/dl (>15 mmol/l) nach nächtlichem Fasten während der Open-Label-Phase (Visite 2 bis Visite 4) und der Open-Label Placebo Add-on-Phase (Visite 4 bis Visite 5) und einer zweiten bestätigenden Messung (nicht am selben Tag und in dem zentralen oder lokalen Labor durchgeführt) 2. Behandlung mit anderen Antidiabetika (mit Ausnahme von Metformin) in den 12 Wochen vor Visite 2 3. Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris), Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke innerhalb der drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung 4. Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert als SGPT, SGOT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs in den Laborwerten von den Visiten 1 oder 4 5. Nierenfunktionseinschränkung, definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m² (durch MDRD-Formel ermittelt), die während des Screenings (Visite 1) oder während der Placebo Add-on-Phase (Visite 4) auftrat 6. Vererbare Galaktoseintoleranz 7. Kontraindikation für Metformin oder Linagliptin nach lokalem Label 8. Vorherige (innerhalb der letzten zwei Jahre) oder geplante bariatrischer Eingriff (oder anderer Eingriff zur Gewichtsreduktion) oder anderer gastrointestinaler Eingriff, der die Absorption des Wirkstoffs negativ beeinträchtigen könnte 9. Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren 10. Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie). 11. Behandlung mit Antiadipositas-Medikamenten (z. B. Sibutramin, Orlistat) innerhalb der drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des Screenings (z. B. Chirurgie, aggressive Diäten, etc.), die zu einem instabilen Körpergewicht führen. 12. Behandlung mit systemischen Steroiden (orale oder parenterale Gabe) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM. 13. Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung), die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen oder nicht damit einverstanden sind, während der Studienteilnahme regelmäßige Schwangerschaftstests durchzuführen (akzeptierte Methoden der Empfängnisverhütung sind Tubenligatur, transdermale Pflaster, intrauterine Kontrazeptiva, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz, Double Barriere Methode, sterilisierter Partner) 14. Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren 15. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten Compliance führt
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage oder Teilnahme in der Follow-up-Phase einer anderen Studie (Teilnahme in Beobachtungsstudien war zugelassen)</p> <p>17. Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Internationale multizentrische Studie mit 114 Studienzentren in 10 Ländern (Argentinien, Australien, Kanada, Deutschland, Italien, Portugal, Russland, Spanien, Ukraine, USA).</p> <p>Sponsor der Studie war Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Open-Label-Phase:</u> Behandlung mit Empagliflozin 25 mg/täglich oder 10 mg/täglich über 16 Wochen.</p> <p><u>Open-Label Placebo Add-on-Phase:</u> eine Woche Behandlung mit Empagliflozin 25 mg plus Placebo für FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder Empagliflozin 10 mg plus Placebo für FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg (jeweils täglich).</p> <p><u>Doppelblinde Phase:</u> Behandlung mit Studienmedikation (Tabletten zur oralen Einnahme) über 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Empagliflozin 25 mg FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg • Empagliflozin 25 mg Placebo für FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg • Placebo für Empagliflozin 10 mg FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg • Empagliflozin 10 mg Placebo für FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg <p><u>Follow-up Periode:</u> Eine Woche Follow-up.</p> <p>Jeweils mit Metformin-Hintergrundtherapie.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt wurde als die Änderung von Baseline (Visite 5) im HbA1c (%) nach 24-wöchiger (Visite 9) Behandlung mit der doppelblinden Studienmedikation definiert. Baseline war als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme der Studienmedikation (doppelblinde Phase) definiert. Die Bezeichnung „Baseline“ wurde nicht verwendet, um auf Messungen vor der Open-Label-Phase zu verweisen. Für solche Messungen wurde die Bezeichnung „Vorbehandlung“ benutzt.</p> <p><u>Zentraler sekundärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Baseline (Visite 5) im NPG (mmol/l) nach 24-wöchiger (Visite 9) Behandlung mit der doppelblinden Studienmedikation <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Baseline-HbA1c ≥ 7 %, die einen HbA1c < 7 % nach 24-wöchiger Behandlung erreichten • Anteil der Patienten mit Baseline-HbA1c $\geq 6,5$ %, die einen HbA1c $< 6,5$ % nach 24-wöchiger Behandlung erreichten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Verringerung im Baseline-HbA1c-Wert von mindestens 0,5 % nach 24-wöchiger Behandlung erreichten • Änderung der NPG von Baseline (Visite 5) über die Zeit • Änderung des HbA1c von Baseline (Visite 5) über die Zeit • Änderung des Hüftumfangs von Baseline (Visite 5) bis nach 24-wöchiger Behandlung • Änderung des Körpergewichts von Baseline bis nach 24-wöchiger Behandlung (bei Visite 9) • Prozentuale Änderung des Körpergewichts von Baseline (Visite 5) bis nach 24-wöchiger Behandlung (bei Visite 9)^(*) • Änderung des mittleren SBP und des mittleren DBP von der Vorbehandlung (Visite 2) bis zum Ende der Studie (Visite 9) • Änderung des mittleren SBP und des mittleren DBP von der Baseline (Visite 5) bis zum Ende der Studie (Visite 9)^(*) • Kombiniertes Endpunkt: Verringerung im HbA1c-Wert von mindestens 0,5 %, Verringerung des SBP >3 mmHg und Gewichtsverlust >2 % von Baseline (Visite 5) bis 24 Wochen (bei Visite 9) <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte für die 16 Wochen Open-Label-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA1c von der Vorbehandlung (Visite 2) bis 16 Wochen (bei Visite 4) • Änderung der NPG von der Vorbehandlung (Visite 2) bis 16 Wochen (bei Visite 4) • Änderung der NPG von der Vorbehandlung (Visite 2) über die Zeit (bis Visite 4)^(*) • Anteil der Patienten, die HbA1c <7 % nach 16 Wochen (bei Visite 4) erreicht haben • Anteil der Patienten, die eine Verringerung im HbA1c-Wert von mindestens 0,5 % nach 16 Wochen (bei Visite 4) erreicht haben • Änderung des Hüftumfangs von der Vorbehandlung (Visite 2) bis 16 Wochen (bei Visite 4)^(*) • Änderung des Körpergewichts von der Vorbehandlung (Visite 2) bis 16 Wochen (bei Visite 4) • Änderung des durchschnittlichen SBP und des durchschnittlichen DBP von der Vorbehandlung (Visite 2) bis 16 Wochen (bei Visite 4)^(*) <p>Mit einem (*) gekennzeichnete Endpunkte sind im statistischen Analyseplan enthalten, sie sind nicht im Protokoll definiert.</p> <p><u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Vitalparameter • Laborwerte • hypoglykämische Ereignisse • UE von besonderem Interesse • kardiovaskuläre und pankreatische Ereignisse <p><u>Weitere sicherheitsrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den klinischen Laborwerten von der Vorbehandlung und von Baseline • Änderung in den Vitalparametern von der Vorbehandlung und von Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in der Albuminurie von der Vorbehandlung und von Baseline <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche EQ-5D visuellen Analogskala und Gesundheitszustand Indexwerte über die Zeit • Gesundheitswesen Ressourcenauslastung über die Zeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme eines Unterschieds zwischen den Studienarmen bezüglich der durchschnittlichen Veränderung im HbA1c-Wert nach 24 Wochen von 0,5 % und einer SD von 1,1 % führt eine Stichprobengröße von 103 Patienten pro Studienarm zu einer Gesamt-Power von ~90 %.</p> <p>Mit einer angenommenen Drop-out-Rate von ungefähr 7 % müsste die Stichprobe aus 112 Patienten pro Studienarm bestehen. Für die doppelblinde Phase dieser Studie wurde eine Stichprobe von insgesamt 448 randomisierten Patienten errechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mithilfe des validierten Interactive Voice/Web-based Response Systems erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patienten wurden zu zwei Zeitpunkten randomisiert. Bei Visite 2 wurden die Patienten in die Open-Label-Phase randomisiert nach einer 1:1 Verhältnis. Bei Visite 5 wurden die Patienten, die zur Teilnahme berechtigt waren und das HbA1c Einschlusskriterium für Empagliflozin 10 mg oder 25 mg erfüllten, in die doppelblinde Phase in einen Verhältnis von 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis einer Computer-generierten Zufallssequenz und einer Blockgröße von 4 (Blockrandomisierung). Die Randomisierung wurde durch 3 Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c (<8,5 % oder ≥8,5 %) vor der Randomisierung (Werte aus Visite 4) • Nierenfunktion (leichte Niereninsuffizienz: 60 ≤eGFR ≤89 ml/min/1,73 m² oder normale Nierenfunktion: eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) vor der Randomisierung (Werte aus Visite 4) • Region (Europa, Nordamerika oder Lateinamerika). Patienten aus den Zentren in Australien wurden für diesen Zweck zu Europa gruppiert.

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	<p>Der Randomisierungscode wurde durch ein Softwaresystem generiert und durch einen studienunabhängigen Statistiker validiert. Ein Interactive Voice/Web-based Response Systems wurde für die Randomisierung und Zuordnung von Versuchsmedikamenten zu den Patienten benutzt. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert.</p> <p>Die Medikamente wurden während der 24 Wochen Behandlungsphase doppelblind verabreicht. Um die Verblindung in den Studienarmen aufrecht zu erhalten, nahm jeder Patient täglich zwei Tabletten in einem Doppel-Dummy-Design für 24 Wochen. Aufgrund der unterschiedlichen Größe von Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und den FDC (Linagliptin 5 mg/ Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg/ Empagliflozin 10 mg) war das doppelverblindete Design notwendig. Placebotabletten waren identisch in Größe und Aussehen zu der aktiven Medikation.</p> <p>Nach der Randomisierung bei Visite 5 blieben Patienten, Forscher und alle an der Analyse Beteiligten, sowie jeder mit einem Interesse an dieser doppelblinden Studie, bis Datenbankschluss in Bezug auf die zugeordneten Behandlungen verblindet. Der Randomisierungscode verblieb bis Datenbankschluss geheim.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Randomisierung wurde durch den Sponsor Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG vorgenommen. Über die Studienaufnahme eines Patienten entschied der Prüfarzt. Der Studieneinschluss hing von der kompletten medizinischen Vorgeschichte, einschließlich einer körperlichen Untersuchung und klinischen Laborwerten ab.</p> <p>Ein Interactive Voice/Web-based Response Systems von Parexel International wurde für die Randomisierung und Zuordnung von Versuchsmedikamenten an den Patienten benutzt. Die Verpackung, Beschriftung und Verteilung der Studienmedikamente wurde von Almac Clinical Technologies durchgeführt.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studienmedikation der ersten 16 Wochen Behandlungsphase und der Placebo Add-on-Phase waren Open-Label. Das Placebo Add-on zielte darauf ab, dass die Patienten das doppelblinde Regime vor der Randomisierungsvisite verstanden hatten.</p> <p>Die Medikamente wurden während der 24 Wochen Behandlungsphase doppelblind verabreicht. Um die Verblindung in den Studienarmen aufrecht zu erhalten, nahm jeder Patient täglich zwei Tabletten in einem Doppel-Dummy-Design für 24 Wochen.</p> <p>Nach der Randomisierung in der fünften Visite blieben bis nach Datenbankschluss Patienten, Forscher und alle in der Analyse Beteiligten, sowie jeder mit einem Interesse an dieser doppelblinden Studie, in Bezug auf die zugeordnete Behandlung verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Aufgrund der unterschiedlichen Tablettengröße von Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) und den FDC (Linagliptin 5 mg/ Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg/ Empagliflozin 10 mg) wurde ein Doppel-Dummy-Design gewählt. Placebo-Tabletten waren in ihrer Größe und äußeren Erscheinung identisch zu ihren entsprechenden aktiven Tabletten, um die Verblindung zu erhalten.</p>
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p data-bbox="592 275 839 304"><u>Analyse-Populationen</u></p> <ul data-bbox="644 309 1378 1211" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="644 309 1378 398">• Screened Set (SCR): alle Patienten, die an mindestens einer Screening-Prozedur teilgenommen und ihre Einverständniserklärung abgegeben haben <li data-bbox="644 403 1378 461">• Open-Label Set (OLS): alle Patienten im SCR, die in die Open-Label-Phase eingingen <li data-bbox="644 465 1378 524">• Open-Label Treated Set (OLTS): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Behandlung erhalten haben <li data-bbox="644 528 1378 651">• Open-Label Full Analysis Set (OLFAS): alle Patienten im OLTS, für die ein ermittelter HbA1c-Wert vor der Behandlung und mindestens ein ermittelter Wert während der Open-Label-Phase vorlag <li data-bbox="644 656 1378 736">• Randomised Set (RS): alle Patienten im OLS, die zu einer Studienbehandlung der doppelblinden Phase randomisiert wurden <li data-bbox="644 741 1378 831">• Treated Set (TS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung der doppelblinden Phase erhalten haben <li data-bbox="644 835 1378 925">• Full Analysis Set (FAS): alle Patienten im TS, für die ein Baseline HbA1c-Wert und mindestens ein ermittelter Wert während der doppelblinden Phase vorlag <li data-bbox="644 929 1378 1019">• FAS-Completers: alle Patienten im FAS, die mindestens 23 Wochen Behandlung in der doppelblinden Phase vollendeten und die Studie nicht frühzeitig abbrachen <li data-bbox="644 1023 1378 1113">• Per Protocol Set (PPS): alle Patienten im FAS, die keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen, welche zum Ausschluss aus der Studie führte <li data-bbox="644 1117 1378 1211">• PPS-Completers: alle Patienten im PPS, die die für FAS-Completers definierte minimale Behandlungsdauer erfüllten und die Studie nicht frühzeitig abbrachen <p data-bbox="592 1272 986 1301"><u>Analysen des primären Endpunktes:</u></p> <p data-bbox="592 1335 778 1364"><u>Primäre Analyse</u></p> <p data-bbox="592 1368 1378 1637">Die primäre Analyse erfolgte anhand eines beschränkten Maximum-Likelihood-basierten Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) für den Vergleich zwischen Änderungen im HbA1c-Wert (%) von Baseline bis Woche 24 der doppelblinden Behandlung. Behandlung, Baseline-Nierenfunktion, geografischer Region, Visite und Interaktion Behandlung/Visite waren festgelegte Klassifizierungseffekte, HbA1c war eine lineare Kovariate. Nur vorhandene Daten wurden in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden implizit durch das Modell behandelt.</p> <p data-bbox="592 1671 1066 1700"><u>Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt</u></p> <ul data-bbox="644 1704 1378 2004" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="644 1704 1378 1883">• Wiederholung der primären Analyse mit den FAS (OC-IR), PPS (OC) und FAS-Completers (OC), um den Einfluss der Rescue-Medikation, wichtigen Protokollverletzungen und dem frühzeitigen Studienabbruch auf dem primären Endpunkt zu bewerten. Es wurde das selbe MMRM wie in der primären Analyse benutzt <li data-bbox="644 1888 1378 1946">• Analyse des primären Endpunkts mit dem FAS (LOCF) mithilfe eines ANCOVA-Modells <li data-bbox="644 1951 1378 2004">• Analyse des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt mittels desselben MMRM aus der primären Analyse zusätzlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adjustiert nach der eGFR anstelle der Nierenfunktion bei Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt mittels demselben MMRM aus der primären Analyse zusätzlich adjustiert nach Interaktion Baseline-HbA1c/Visite • Analyse des FAS unter Verwendung eines multiplen Imputation-Ansatzes • Wiederholung der primären Analyse ausschließlich mit FAS-Patienten aus einem europäischen Land, Australien, Kanada oder USA <p><u>Analysen der sekundären Endpunkte</u> Eine MMRM-Analyse wurde für jeden zentralen sekundären kontinuierlichen Endpunkt bei Woche 24 der doppelblinden Phase auf Basis des FAS (OC) für bestätigende Hypothesentests, auf Basis des FAS (OC-IR), PPS (OC) und FAS-Completers (OC) für die Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die ANCOVA wurde für jeden zentralen sekundären kontinuierlichen Endpunkt bei Woche 24 der doppelblinden Phase basierend auf FAS (LOCF) durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u> Standard Sicherheitsanalysen wurden für das TS in der doppelblinden Phase und für das OLTS in der gesamten Open-Label-Phase durchgeführt. Alle Sicherheitsdaten wurden unter Verwendung deskriptiver Statistik analysiert. Es war keine formale Analyse für Sicherheitsendpunkte geplant.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalyse des primären Endpunkts</u> Die MMRM-Modelle wurden durch die Modellierung des primären Endpunktes mit Baseline-HbA1c, Baseline-Nierenfunktion, Region, Subgruppe, Visite, Behandlung sowie den Interaktionen Subgruppe/Visite, Behandlung/Visite, Subgruppe/Behandlung und Visite/Behandlung durch Subgruppe für jede Subgruppe individuell angepasst. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für Patienten wurde benutzt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen der sekundären Endpunkte</u> Subgruppenanalysen der zentralen sekundären Endpunkte wurden analog zu den Subgruppenanalysen des primären Endpunkts durchgeführt.</p>
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,	<p>Anzahl der Studienteilnehmer</p> <p>a) Randomisierte Patienten in der doppelblinden Phase: FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 114 Placebo + Empagliflozin 25 mg: 112 FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 126 Placebo + Empagliflozin 10 mg: 130</p> <p>b) Behandelte Patienten in der doppelblinden Phase: FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 112 Placebo + Empagliflozin 25 mg: 112 FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 126</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo + Empagliflozin 10 mg: 128 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden FDC Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 109 Placebo + Empagliflozin 25 mg: 108 FDC Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 122 Placebo + Empagliflozin 10 mg: 125
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 13.02.2013 bis 30.03.2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; DBP: Diastolischer Blutdruck; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; FAS: Full Analysis Set; GCP: Good Clinical Practice; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; H: Hypothese; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: Last Observation Carried Forward; MDRD: Modification of diet in renal disease; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NPG: Nüchternplasmaglukose; OC: Observed Cases; OLFAS: Open-Label Full Analysis Set; OLS: Open-Label Set; OLTS: Open-Label Treated Set; PPS: Per Protocol Set; RS: Randomised Set; SBP: Systolischer Blutdruck; SCR: Screened Set; SD: Standardabweichung; SGLT-2: Natrium-Glucose-Cotransporter 2; SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase; SGPT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase; STEMI: ST-Elevation Myocardial Infarction; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; TS: Treated Set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten</p>		

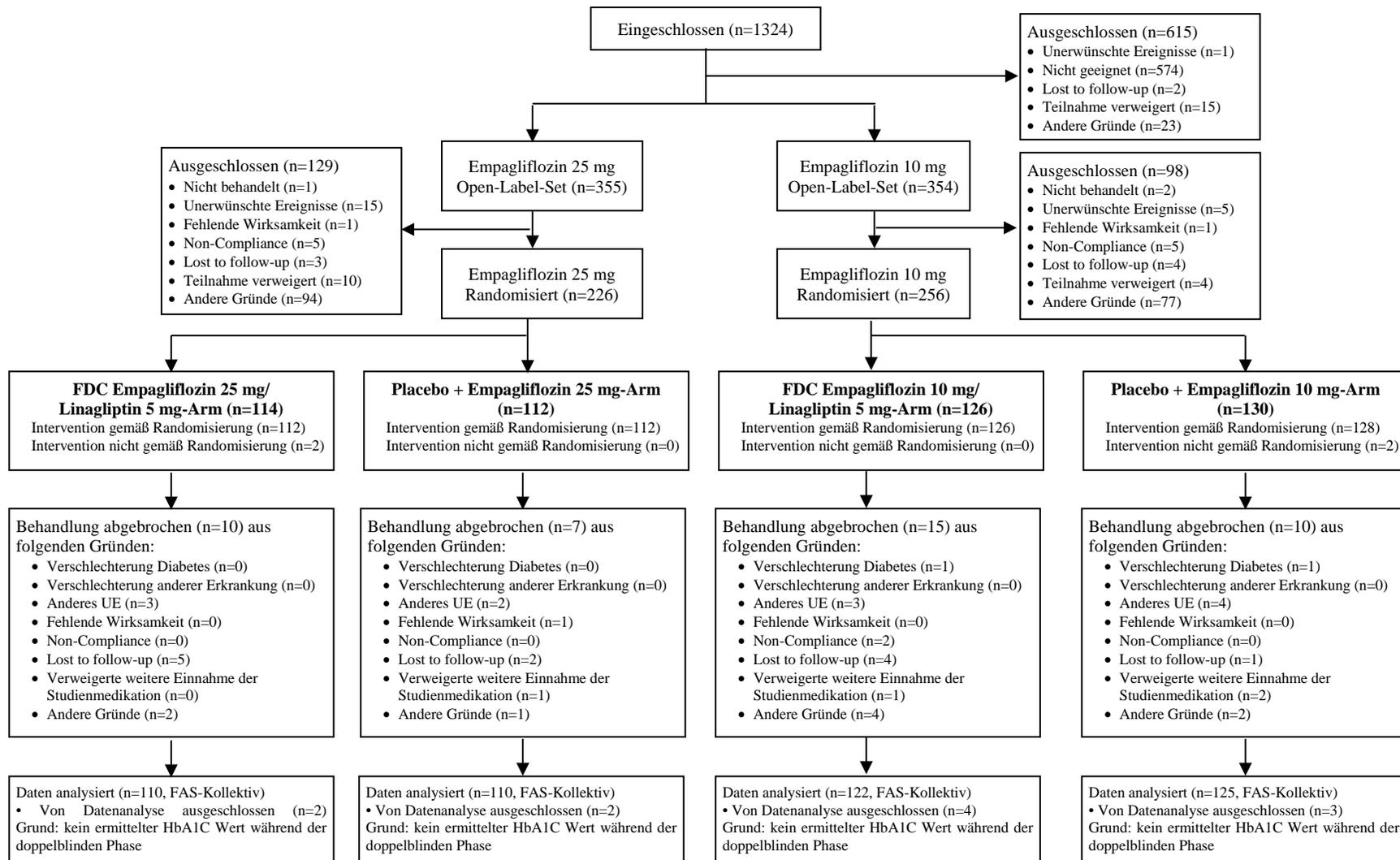


Abbildung 4-16: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.10

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.9

Studie: 1275.9

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle (Boehringer Ingelheim 2016c)	Kürzel 1275.9
---	------------------

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit einer Dauer von 24 Wochen. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c vor der Randomisierung (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion vor der Randomisierung

(normale Nierenfunktion eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) und Region (Europa, Asien, Nordamerika, Lateinamerika). Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Empagliflozin 10 mg zu Empagliflozin 25 mg zu Placebo). Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Werts

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.10

Studie: 1275.10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2016b)	1275.10

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c vor der Randomisierung (<8,5 %, ≥8,5 %), Nierenfunktion vor der Randomisierung (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; eGFR

≥90 ml/min/1,73 m²) und Region (Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte sowohl für die Population A als auch für die Population B im Verhältnis 1:1 (A: Empagliflozin 25 mg zu Placebo; B: Empagliflozin 10 mg zu Placebo). Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des Double-Dummy-Designs. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Werts

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gewichtsveränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdruckänderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüferärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten, noch die Prüferärzte wussten, welcher Behandlung der Patient zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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