

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes
mellitus in der Monotherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	7
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	52
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	63
4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT.....	64
4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT.....	68
4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT.....	71
4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT.....	75

4.3.1.3.1.5	Studienabbrüche aufgrund von unerwünschter Ereignisse – RCT..	78
4.3.1.3.1.6	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	80
4.3.1.3.1.7	Hypoglykämien – RCT	84
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	87
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	91
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	91
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	92
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	92
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	92
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	95
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	95
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	96
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	96
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	99
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	99
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	99
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	100
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	103
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	104
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	104
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	104
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	104
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	104
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	107
4.7	Referenzliste.....	108
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	112
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	117
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	120

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 121
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 138
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 152

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumfang zu <i>baseline</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu <i>baseline</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck bei <i>baseline</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei <i>baseline</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I).....	63
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II)	63
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderungen im HbA1c	64
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderungen im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (absolute Veränderung von <i>baseline</i> bis Woche 24) (FAS [LOCF]-Population)	66

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die <i>responder</i> -Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% nach 24 Wochen (Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 24 Wochen) (FAS[NCF]-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	68
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gewichtsveränderung von <i>baseline</i> bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF]-Population).....	69
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>responder</i> -Analyse Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [NCF]-Population).....	70
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Blutdruckänderung.....	71
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Änderung des SBP von <i>baseline</i> bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF-H]-Population)	72
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Änderung des DBP von <i>baseline</i> bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF-H]-Population)	73
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <i>responder</i> -Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 nach 24 Wochen (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu <i>baseline</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [NCF-H]-Population)	74
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtrate UE	75
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)	77
Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE von besonderer Bedeutung während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)	77
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund von UE	78
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)	80
Tabelle 4-37: Operationalisierung von SUE	80
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-39: Ergebnisse für SUE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population).....	83
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Hypoglykämien	84
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen) (TS-Population).....	85
Tabelle 4-43: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schweregrade der bestätigten Hypoglykämien während 24 Wochen) (TS-Population).....	86
Tabelle 4-44: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten	89
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	92
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	93
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	94
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	96
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	103
Tabelle 4-55: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-56: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE	113
Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.	114
Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	115
Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	115
Tabelle 4-60: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	117
Tabelle 4-61: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	118
Tabelle 4-62: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	118
Tabelle 4-63: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	118
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.20	138
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.20.....	153

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin (Studie 1245.20).....	15
Tabelle 4-C: Dosierungen für Sulfonylharnstoffe gemäß Fachinformationen.....	21
Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	23
Tabelle 4-E: Definition der hypoglykämischen Ereignisse.....	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 4-2: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie 1245.20	151

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
adj.	Adjustiert
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. <i>analysis of covariance</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>)
eGFR	glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IXRS [®]	<i>Interactive voice and web response system</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCF	<i>Non-completers considered failure</i>
NPG	Nüchternplasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
OR	<i>Odds Ratio</i>
PG	Plasmaglukose
PPS	<i>Per-protocol set</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
<i>qd</i>	Einmal täglich (lat. <i>quaque die</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko/relative Risiken

SBP	Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TS	<i>Treated set</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

In Modul 4A sollen der Nutzen und der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM gegenüber der relevanten ZVT nachgewiesen werden, wenn Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Datenquellen

Der medizinische Nutzen wird mit der Studie 1245.20 dargestellt. Die Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin ist eine randomisierte, kontrollierte, 24-wöchige Studie in der Monotherapie mit den Behandlungsarmen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo. Die Studie 1245.20 schloss behandlungsnaive Patienten ein, bei denen Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen (Roden et al. 2013). Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zielpopulation für Empagliflozin in der Monotherapie festgelegt auf Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist. Eine Metforminunverträglichkeit wurde in der Studie 1245.20 allerdings nicht als Einschlusskriterium definiert. Eine entsprechende Population kann nachträglich nicht dargestellt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Entscheidung zum Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. *sodium-glucose linked transporter 2* [SGLT-2])-Inhibitor Dapagliflozin bekräftigt, dass eine derartige Studienpopulation nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Er begründet dies damit, dass sich behandlungsnaive Patienten möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium befinden als Patienten mit Metforminunverträglichkeit, da letztere bereits eine Therapie mit Metformin erhalten haben und aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt haben. Die Studie 1245.20 eignet sich folglich aus Sicht des G-BA nicht für einen indirekten Vergleich mit der ZVT Sulfonylharnstoff. Aus medizinischer Sicht gibt es jedoch keinen Grund zu der Annahme, dass Empagliflozin oder ein Sulfonylharnstoff bei behandlungsnaiven Patienten anders wirkt als bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit. Bei Patienten, die erstmals nach Diagnosestellung mit dem oralen Antidiabetikum Metformin eingestellt werden, wird eine eventuell vorhandene Metforminunverträglichkeit bereits nach wenigen Wochen festgestellt. Insofern unterscheiden sich behandlungsnaive und Patienten mit bekannt gewordener Metforminunverträglichkeit hinsichtlich ihres Erkrankungsstadiums nicht. Damit ist die Studie 1245.20 aus Sicht von Boehringer Ingelheim für die Darstellung des medizinischen Nutzens geeignet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist
E2	Intervention	Monotherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag)
E3	Vergleichs-intervention	Glibenclamid, Glimepirid
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wie in 4.2.5. definiert wurde untersucht
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ
A2	Intervention	Monotherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag; Zweifachtherapie mit Empagliflozin oder andere Kombinationstherapien
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, <i>in vitro</i> oder genetische Studien, <i>case report</i> , Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
CONSORT: <i>Consolidated standards of reporting trials</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>); T2DM: Diabetes mellitus Typ 2		

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossievorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde

für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie 1245.20 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für jeden Endpunkt ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*, RCT) zur Nutzendarstellung vorlag, wurden keine Subgruppenanalysen und keine Meta-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten ist in Tabelle 4-B gegeben.

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin (Studie 1245.20)

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Placebo	Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Veränderungen im HbA1c		
Absolute Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> (%)	adj. MWD: -0,74 95%-KI [-0,88; -0,59]	adj. MWD: -0,85 95%-KI [-0,99; -0,71]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7%	adj. OR: 4,12 95%-KI [2,44; 6,97]	adj. OR: 6,15 95%-KI [3,65; 10,36]
Gewichtsveränderung		
Absolute Veränderung (kg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -1,93 95%-KI [-2,41; -1,45]	adj. MWD: -2,15 95%-KI [-2,63; -1,67]
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5%	22,8% vs. 4,4%	29,0% vs. 4,4%
Blutdruckänderung		
Veränderungen im SBP (mmHg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -2,6 95%-KI [-4,9; -0,4]	adj. MWD: -3,4 95%-KI [-5,7; -1,2]
Veränderungen im DBP (mmHg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -0,6 95%-KI [-1,9; 0,8]	adj. MWD: -1,5 95%-KI [-2,8; -0,1]
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu <i>baseline</i>)	37,9% vs. 30,7%	46,9% vs. 30,7%
UE		
Anteil der Patienten mit UE	54,9% vs. 61,1%	60,5% vs. 61,1%
Harnwegsinfektionen	6,7% vs. 5,2%	5,4% vs. 5,2%
Genitalinfektionen	3,1% vs. 0%	4,0% vs. 0%
MACE-4 ¹	0,4% vs. 0,9%	0,9% vs. 0,9%
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,9% vs. 3,5%	1,8% vs. 3,5%
SUE	3,6% vs. 2,6%	2,2% vs. 2,6%

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Placebo	Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	0,4% vs. 0,4%	0,4% vs. 0,4%
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien und PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigten	0% vs. 0%	0% vs. 0%
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	0% vs. 0%	0% vs. 0%
adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PG: Plasmaglukose; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.		

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin wird mit der RCT 1245.20 nachgewiesen, in der Empagliflozin in niedriger (10 mg) und hoher (25 mg) Dosierung mit Placebo verglichen wurde. In der 24-wöchigen Studie senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) die Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobin (HbA1c)-Wertes signifikant stärker als Placebo. Gleichzeitig senkte Empagliflozin das Gewicht der Patienten signifikant stärker als Placebo. Deutlich mehr Patienten in der Monotherapie mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg konnten ihr Gewicht um >5% im Vergleich zu Placebo reduzieren. Darüber hinaus wirkte sich Empagliflozin in beiden Dosierungen positiv auf den systolischen Blutdruck (engl. *systolic blood pressure* [SBP]) aus, wohingegen der diastolische Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure* [DBP]) nur bei höherer Dosierung signifikant gesenkt wurde. Insgesamt traten in beiden Empagliflozin-Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu Placebo in Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE), Hypoglykämien, SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) sowie Harnwegsinfekte und kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei Patienten mit Empagliflozin traten einzig häufiger milde oder mittelschwere Genitalinfektionen auf. Aus der Studie ließ sich zudem kein dosisabhängiger Unterschied in der Sicherheit erkennen: Die höhere Dosis von Empagliflozin 25 mg zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die geringere Dosis von Empagliflozin 10 mg.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die betrachtete Fragestellung in der Monotherapie wurde der medizinische Nutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Placebo gezeigt.

Ein für die betrachtete Fragestellung notwendiger Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) ist aufgrund der fehlenden *head-to-head*-Studie nicht möglich. Da die Studie 1245.20 nicht gemäß Zulassung Patienten mit Metforminunverträglichkeit einschließt, sondern behandlungsnaive Patienten, wurde von einem indirekten Vergleich zur ZVT über Placebo – in Anlehnung an die Entscheidung des G-BA zu Dapagliflozin – abgesehen. Aus medizinischer Sicht ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Empagliflozin oder ein Sulfonylharnstoff bei behandlungsnaiven Patienten anders wirkt, als bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit. Dies lässt sich durch die zeitnahe Feststellung der Metforminunverträglichkeit bei Patienten mit T2DM nur wenige Wochen nach Therapiebeginn erklären. Metforminunverträglichkeit hat somit einen raschen Therapieabbruch zur Folge. Aus diesem Grund unterscheidet sich aus Sicht von Boehringer Ingelheim das Erkrankungsstadium bei Patienten, die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt haben, nicht von Patienten, die behandlungsnaiv sind.

Auch die European Medicines Agency (EMA) akzeptiert behandlungsnaive Patienten in der Evidenz zur Monotherapie bei SGLT-2-Inhibitoren, da davon ausgegangen wird, dass sich behandlungsnaive Typ-2-Diabetiker von der Zielpopulation mit Metforminunverträglichkeit nicht unterscheiden (European Medicines Agency 2012). Infolgedessen besteht aus Sicht der EMA kein Anhaltspunkt dafür, dass sich der Therapieeffekt von SGLT-2-Inhibitoren bei behandlungsnaiven und metforminunverträglichen Typ-2-Diabetikern unterscheidet. Somit wurde Empagliflozin für die Monotherapie zugelassen, obwohl keine Studie auf Basis der geforderten Population mit Metforminunverträglichkeit vorliegt, die gleichzeitig die Therapieeffekte von Empagliflozin untersucht.

Der Vorteil von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff in der Zweifachtherapie ist in Modul 4B dieses Dokuments dargestellt. Dieser Vorteil lässt sich aus Sicht von Boehringer Ingelheim auch auf die Monotherapie mit Empagliflozin übertragen. Empagliflozin löst gegenüber Placebo nicht häufiger Hypoglykämien aus, reduziert das Gewicht der Patienten und senkt bei einem neutralen Sicherheitsprofil den HbA1c. Da Sulfonylharnstoffe häufiger als Placebo zu Hypoglykämien und Gewichtszunahmen bei Patienten führen und Empagliflozin in diesen Endpunkten Sulfonylharnstoffen überlegen ist, lässt sich die Annahme treffen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff in Bezug auf die Endpunkte Hypoglykämien und Gewichtszunahme vorliegt. Diese Endpunkte stellen zwei wesentliche patientenrelevante UE für Typ-2-Diabetiker dar.

Zusammenfassend liegt somit für Empagliflozin in der Monotherapie aus Sicht von Boehringer Ingelheim ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT vor, der aber aufgrund des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie als nicht quantifizierbar einzustufen ist.

4.2 Methodik

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

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Ziel dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Analyse des Zusatznutzens von Empagliflozin als Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 und Metforminunverträglichkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands/Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen anhand von RCT, deren Studiendauer mit Erhaltungsphase bei mindestens 24 Wochen lag.

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

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

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

Da es keine Studie zu Empagliflozin in der Monotherapie gibt, die Patienten mit Metforminunverträglichkeit untersucht, wird in diesem Dossier der medizinische Nutzen durch die Zulassungsstudie 1245.20 dargestellt (Boehringer Ingelheim 2012; Roden et al. 2013).

Aufgrund der Studienlage konnten weder eine Meta-Analyse, noch Sensitivitätsanalysen oder indirekte Vergleiche sinnvoll durchgeführt werden. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aufgrund der fehlenden Studie zum Zusatznutzen verzichtet.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention

- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Empagliflozin ist in Deutschland seit 22.05.2014 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit T2DM sowohl zur Monotherapie als auch zur *add-on*-Kombinationstherapie zugelassen (Boehringer Ingelheim 2014).

Zur Monotherapie ist Empagliflozin zugelassen für erwachsene Patienten mit T2DM, wenn Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist (Boehringer Ingelheim 2014).

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

In Modul 4A sollen dabei der Nutzen und der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie gegenüber der relevanten ZVT nachgewiesen werden.

Patientenpopulation

Zur Darstellung des Nutzens und dem Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Monotherapie sollen Patienten betrachtet werden, bei denen Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist (Boehringer Ingelheim 2014).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und dem Nachweis des Zusatznutzens ist die Monotherapie von Empagliflozin.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Monotherapie wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 7 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2013-B-014) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid) als ZVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a). Seitens Boehringer Ingelheim wurde beim Beratungsgespräch die Frage gestellt, ob von einer Vergleichbarkeit der verschiedenen Sulfonylharnstoffe inklusive Glipizid auszugehen sei. Der G-BA bestätigte, vergleichende

Studien mit dem Wirkstoff Glipizid seien ebenfalls zu berücksichtigen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a).

Patientenrelevante Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen sollen 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 werden.

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Es werden erwachsene Patienten mit manifestem T2DM berücksichtigt, bei denen Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist (Boehringer Ingelheim 2014).

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

- Erwachsene Patienten mit manifestem T2DM
- Patienten, bei denen Metformin aufgrund von Unverträglichkeit nicht angebracht ist.

Intervention

Empagliflozin ist die zu prüfende Intervention. „Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *add-on*-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR]) ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg (Boehringer Ingelheim 2014). Im Folgenden werden deswegen Studien eingeschlossen, die Empagliflozin in der Dosierung 10 mg und/oder 25 mg untersuchen.

Vergleichstherapie

ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist ein Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Die Dosierungen der beiden Sulfonylharnstoffe laut Fachinformationen sind in Tabelle 4-C dargestellt.

Tabelle 4-C: Dosierungen für Sulfonylharnstoffe gemäß Fachinformationen

Wirkstoff	Anfangsdosis	Maximaldosis	Quelle
Glibenclamid	1,75- 3,5 mg/Tag	10,5 mg/Tag	(STADapharm 2010)
Glimepirid	1 mg/Tag	6 mg/Tag	(AbZ-Pharma 2013)

Endpunkte

In den Studien müssen gemäß §35a des Sozialgesetzbuchs (SGB) V patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 §3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

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

Studientyp

Es werden nur RCT betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013c).

Publikationstyp

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

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

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten mit manifestem T2DM, wenn Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist.
E2	Intervention	Monotherapie mit Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag).
E3	Vergleichs-intervention	Glibenclamid, Glimepirid.
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wie in 4.2.5. definiert wurde untersucht.
E5	Studientyp	RCT.
E6	Studiendauer	≥24 Wochen.
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.
E8	Sprache	Deutsch oder Englisch.
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Patienten mit einem anderen Diabetes Typ.
A2	Intervention	Monotherapie mit Empagliflozin in einer anderen Dosierung als 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag; Zweifachtherapie mit Empagliflozin oder andere Kombinationstherapien.
A3	Studien- und Publikationstyp	Nicht randomisierte Studien, tierexperimentelle, <i>in vitro</i> oder genetische Studien, <i>case report</i> , Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle.
CONSORT: <i>Consolidated standards of reporting trials</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>); T2DM: Diabetes mellitus Typ 2		

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 08.07.2014. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* und der *Cochrane Database of Systematic Reviews* über die Plattform Ovid durchgeführt. Für

die Eingrenzung auf den Studientyp RCT wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

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

Für den Nachweis des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen zu Placebo-kontrollierten Studien mit Empagliflozin gesucht.

Für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin sollten ausschließlich aktivkontrollierte Studien mit der ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) herangezogen werden.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin am 08.07.2014 wurden Schlagwörter zu dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin und der Indikation Diabetes verwendet. Die Suchstrategien wurden an die Eingabemöglichkeiten des jeweils durchsuchten Studienregisters angepasst. Die Suche erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- *U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov*
URL: <http://www.clinicaltrials.gov/> (letzte Suche am 08.07.2014)
- *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)*
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche am 08.07.2014)
- *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund*
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
(letzte Suche am 08.07.2014)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)*
URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 08.07.2014)

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008, 2009a, 2009b).

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

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

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

Da die Unterteilung in *hispanics* und *non-hispanics* für die deutschen Gegebenheiten nicht relevant ist, wird das Patientencharakteristikum Ethnie nicht im Dossier dargestellt.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (engl. *standard deviation* [SD]) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und prozentualen Anteile.

Die Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a des SGB anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in §3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

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

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

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

Verbesserung des Gesundheitszustands

- Veränderungen im HbA1c
 - Absolute Veränderung im Vergleich zu *baseline*
 - HbA1c <7% im Vergleich zu *baseline*
- Gewichtsveränderung im Vergleich zu *baseline*
 - Absolute Veränderung im Vergleich zu *baseline*
 - Gewichtsreduktion >5% im Vergleich zu *baseline*
- Blutdruckänderung
 - Veränderung im SBP im Vergleich zu *baseline*
 - Veränderung im DBP im Vergleich zu *baseline*
 - SBP/DBP <130/80 mmHg (für Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)

Verlängerung des Überlebens

- Kardiovaskuläre Ereignisse
 - *Major adverse cardiovascular events* (MACE)-4 (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris)

Verringerung von Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
 - Anteil der Patienten mit UE

- Anteil der Patienten mit UE von besonderer Bedeutung
 - Harnwegsinfektionen
 - Genitalinfektionen
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
- Hypoglykämien
 - Bestätigte Hypoglykämien
 - Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl
 - Schwere Hypoglykämien

Stetige Variablen werden mit MW und Standardfehler (engl. *standard error* [SE]) beschrieben und zum Vergleich zwischen den Gruppen eine adjustierte (adj.) Mittelwertdifferenz (MWD) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Prozent berichtet. In einigen Fällen werden adj. *Odds Ratio* (OR) beschrieben, die anhand der Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*, ANCOVA) berechnet wurden.

Abgesehen vom HbA1c-Wert sowie Blutdruckänderung wurden alle gelisteten Endpunkte in mehreren IQWiG-Abschlussberichten als patientenrelevant definiert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008, 2009a, 2009b). Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) stellen Gewichts- und Blutdruckkontrolle zusätzliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit T2DM dar (Bundesärztekammer et al. 2013). Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Reduktion des HbA1c-Werts sowie die Kontrolle des Gewichts und des Blutdrucks als patientenrelevant einzustufen. Im nachfolgenden wird die Patientenrelevanz der Endpunkte noch einmal begründet.

Hypoglykämien

Ziel der Behandlung des T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Bundesärztekammer et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). Dabei kann eine intensivierete PG-Senkung ein erhöhtes Risiko von hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben (UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Eine verringerte Hypoglykämierate unter Berücksichtigung der PG-Senkung stellt eine Verbesserung der Therapie auch im Sinne einer Verbesserung des Sicherheitsprofils der Substanz dar. Pharmakotherapeutisch verursachte Hypoglykämien sind bei schwerer Ausprägung als schwerwiegende Nebenwirkungen zu bewerten, da sie unter Umständen lebensbedrohlich sein, bleibende Schäden verursachen oder zu Hospitalisierung führen können. Dies ist nach Definition des G-BA und IQWiG unmittelbar für den Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b).

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

Tabelle 4-E: Definition der hypoglykämischen Ereignisse

Bestätigte Hypoglykämien	Asymptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber die Plasmaglukosekonzentration sinkt auf ≤ 70 mg/dl.
	Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration zwischen ≥ 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl; Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet.
	Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Plasmaglukosekonzentration von < 54 mg/dl: Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe.
	Schweres hypoglykämisches Ereignis: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 72	

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

Gewichtsveränderung

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

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

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; *Homeostasis Model Assessment* der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z.B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische

Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006).

Blutdruckänderung

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

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer aktuellen Analyse der PMV Forschungsgruppe basierend auf der Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen mit inzidenten Diabetikern zwischen den Jahren 2002 und 2003, die nach der Diagnosestellung für sieben Jahre untersucht worden sind. Ein Bluthochdruck wurde dort bei 76,7% der 3.982 neu diagnostizierten Patienten mit T2DM nach dem ersten Behandlungsjahr beobachtet (PMV Forschungsgruppe 2013). Daten aus einer von Boehringer Ingelheim durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bei T2DM bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem T2DM seit mehr als einem Jahr wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß Diagnose des Hausarztes) bei 83% der Patienten gestellt, davon wurden 98% antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2011). Trotz der vielfältigen therapeutischen Optionen können bei etwa 75% der Diabetiker die in den Leitlinien formulierten Therapieziele nicht erreicht werden (Ott et al. 2009). Die NVL empfiehlt bei Diabetikern einen SBP/DBP <140/80 mmHg (Bundesärztekammer et al. 2013). Langzeitstudien haben gezeigt, dass eine konsequente Blutdruckkontrolle bei Diabetikern eine ausgeprägte und nachhaltige Wirkung im Sinne der Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen erzielt (Hagen et al. 2011). Insbesondere das Risiko einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall (mit tödlichem oder nicht-tödlichem Verlauf) zu erleiden, ist bei Patienten mit T2DM deutlich erhöht (Bundesärztekammer et al. 2013). Zur Darstellung des Effektes auf wesentliche mikro- und makrovaskuläre Ereignisse werden die zu MACE-4 zusammengefassten Ereignisraten von kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben. Die Einstufung der Ereignisse wurde von dem verblindeten Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event committee*) vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsparameter Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Information über die UE, die bei der Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten können. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieser Endpunkte ist in den jeweiligen Kapiteln von

Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. UE von besonderem Interesse für die Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren sind Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und die zu MACE-4 zusammengefassten kardiovaskulären Ereignisse.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt 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).

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

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

Da in Modul 4A nur eine Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens und keine für die eines Zusatznutzens vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen auf Studienebene

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

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene durchgeführt, da in Modul 4A aufgrund der Studienlage primär der medizinische Nutzen dargestellt wird.

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 Effektmodi-

fikation 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.

Da es keine Studie zu Empagliflozin in der Monotherapie gibt, die Patienten mit Metforminunverträglichkeit untersucht, wird in diesem Dossier der Nutzen durch die Zulassungsstudie 1245.20 dargestellt (Boehringer Ingelheim 2012 #2099) (Roden et al. 2013). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird aus diesem Grund verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- *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.*

Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit T2DM als Monotherapie bei Patienten angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird (Boehringer Ingelheim 2014). Seitens Empagliflozin liegt in der Monotherapie nur die Placebo-kontrollierte Studie 1245.20 vor, die behandlungsnaive Patienten mit T2DM einschließt, ohne dabei eine Metforminunverträglichkeit zu berücksichtigen. Dadurch erfüllen die Patienten in der Studie 1245.20 nicht die Bedingungen der Zulassung. Aus diesem Grund ist die Studie 1245.20 formal nicht geeignet für einen indirekten Vergleich mit der ZVT Sulfonylharnstoff, auch wenn es aus medizinischer Sicht keinen Grund zu der Annahme gibt, dass Empagliflozin bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit anders wirkt, als bei behandlungsnaiven Patienten.

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

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin <i>qd</i> 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg 100 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 5 mg 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Metformin <i>bid open-label</i> 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo <i>qd</i> Sitagliptin <i>qd open-label</i> 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin <i>qd</i> 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Zusatztherapie zu Pioglitazon ±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg 25 mg <i>open-label</i> Sitagliptin <i>qd</i> 100 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie
1245.22	nein	geplant	52 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 25 mg Sitagliptin <i>qd</i> 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg 25 mg <i>open-label</i> Placebo <i>qd</i> Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Mit und ohne Metformin Sitagliptin <i>qd</i> 100 mg <i>open-label</i> Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin <i>qd</i> 1000-2000 mg <i>open-label</i>
1245.25	nein	laufend	>52 Wochen bis erforderliche Anzahl von kardio- vaskulären Ereignissen erreicht ist	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (208 Wochen) laufend	104 Wochen + 104 Wochen <i>extension</i>	Empagliflozin <i>qd</i> 25 mg Glimepirid <i>qd</i> 1-4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	geplant	24 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	nein	abgeschlossen	76 Wochen <i>extension</i>	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Sitagliptin <i>qd</i> 100 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon ±ohne Metformin

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin ±Sulfonylharnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Zusatztherapie zur bevorstehenden Therapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen + 40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin <i>qd</i> 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo <i>qd</i> 40 Wochen: Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 25 mg Hydrochlorothiazid <i>qd</i> 25 mg Torasemid <i>qd</i> 5 mg <i>Open-label</i> , jeweils allein und in Kombinationen als <i>cross-over</i>

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender Therapie
1245.49	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo <i>qd</i> Als Zusatztherapie zu Insulin mehrfach tägliche Injektionen ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin <i>qd</i> 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Linagliptin <i>qd</i> 5 mg Als Monotherapie oder als fixes

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Kombinationspräparat ±Metformin
1275.9	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg 25 mg Placebo jeweils plus Linagliptin <i>qd</i> 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin <i>qd</i> 5 mg eingestellt waren
1275.10	nein	laufend	24 Wochen	Linagliptin <i>qd</i> 5 mg oder Placebo <i>qd</i> Jeweils plus Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinationspräparat Als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten, die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin <i>qd</i> 10 mg oder 25 mg eingestellt waren

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1276.1	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg <i>qd</i> 25 mg <i>qd</i> Metformin <i>bid</i> 500 mg 1000 mg Empagliflozin + Metformin 5 mg + 500/1.000 mg <i>bid</i> 12,5 mg + 500/1.000 mg <i>bid</i> Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg <i>qd</i> 25 mg <i>qd</i> 5 mg <i>bid</i> 12,5 mg <i>bid</i> Placebo <i>qd</i> und <i>bid</i> Als Zusatztherapie zu Metformin
<i>bid</i> : Zweimal täglich (lat. <i>bis in die</i>); OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; <i>qd</i> : Einmal täglich (lat. <i>quaque die</i>)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-1 entsprechen dem Stand vom 08.07.2014.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.19	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht).
1245.22	Studie ist geplant.
1245.23	Kriterium E2 nicht erfüllt (Empagliflozin nicht in der Monotherapie).
1245.24	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Sitagliptin).
1245.25	Studie noch nicht abgeschlossen.
1245.28	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Empagliflozin in der Zweifachtherapie).
1245.29	Studie ist geplant.
1245.31	Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (Extensionsstudie mit Selektionseffekten).
1245.33	Kriterium A2 Intervention erfüllt. (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.35	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.36	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).
1245.38	Kriterium E1 Population nicht erfüllt (behandlungsnaive und vorbehandelte Patienten eingeschlossen).
1245.42	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.44	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.48	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1245.49	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Dreifachtherapie).
1245.52	Kriterium A3 erfüllt (nicht-kontrollierte Studie).
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt.
1275.1	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Linagliptin oder Kombination von Empagliflozin+Linagliptin).

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1275.9	Studie noch nicht abgeschlossen.
1275.10	Studie noch nicht abgeschlossen.
1276.1	Studie noch nicht abgeschlossen.
1276.10	Kriterium E6 Studiendauer 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.

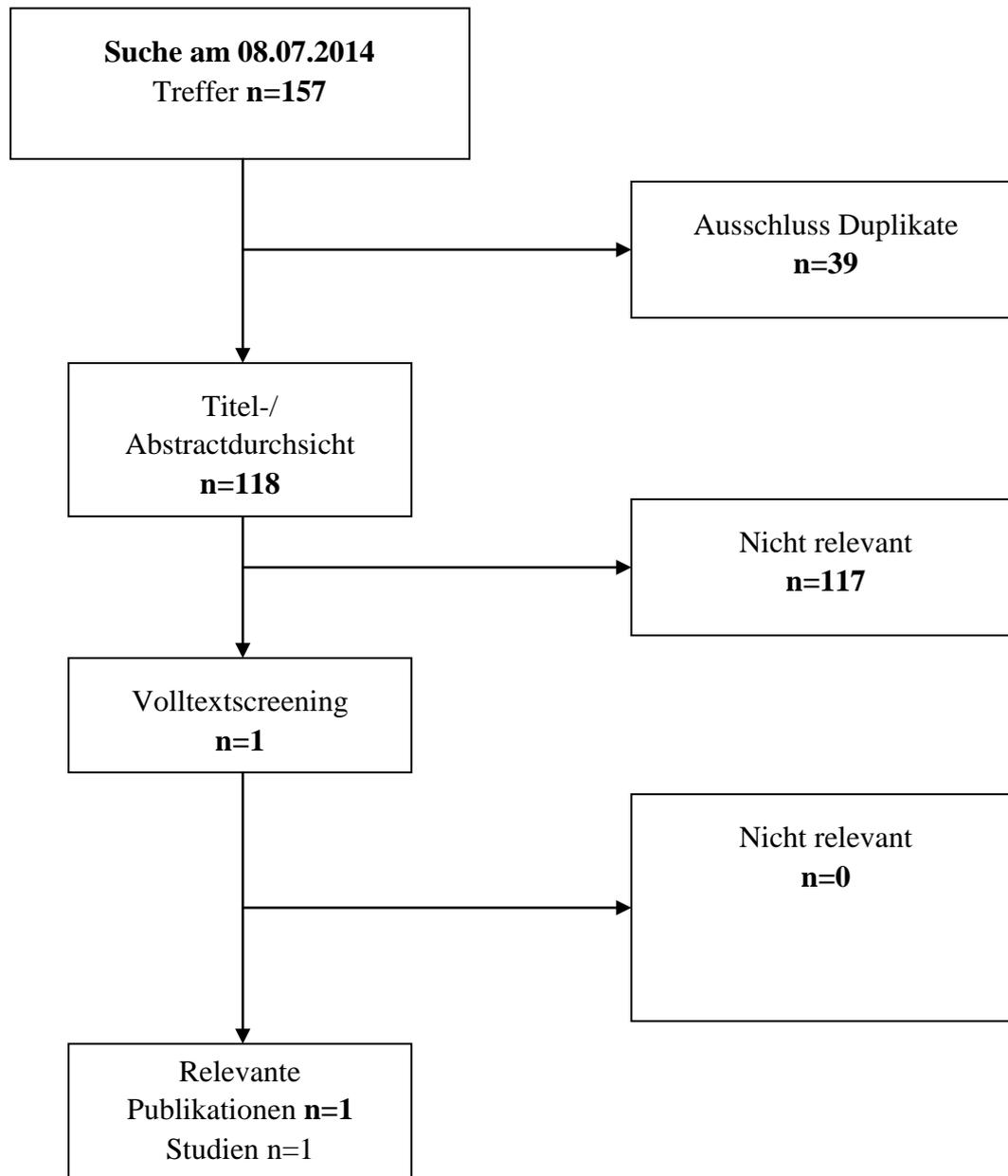


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 08.07.2014 erzielte 157 Treffer. Nach dem Ausschluss von Duplikaten (n=39) und der Titel- bzw. Abstract-Durchsicht wurden sämtliche Treffer bis auf einen als nicht relevant eingestuft, da sie die definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Es handelt sich um die Publikation zur Studie 1245.20. Die Methodik zu der bibliografischen Literaturrecherche findet sich im Abschnitt 4.2.3.2 und im Anhang 4-A.

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 Literatur- recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
1245.20	EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2010) Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013)	ja	ja (Roden et al. 2013)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studie 1245.20 schließt behandlungsnaive Patienten mit T2DM ein. Die Zulassung für die Monotherapie von Empagliflozin schließt Patienten ein, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Gemäß der Entscheidung des G-BA zu Dapagliflozin ist die Population in der Studie 1245.20 dadurch für die Darstellung des Zusatznutzens nicht aussagekräftig (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Darüber hinaus ist die Studie 1245.20 Placebo-kontrolliert und es existiert keine direkte Vergleichsstudie von Empagliflozin mit der ZVT Sulfonylharnstoff, die zur Darstellung des Zusatznutzens geeignet wäre. Da die Studie 1245.20 zur Zulassung von Empagliflozin in der Monotherapie bei der EMA eingereicht wurde, wird sie im Folgenden (Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3) für die Darstellung des medizinischen Nutzens beschrieben.

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 der Tabelle 4-3 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 08.07.2014 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 92 Treffer. Die eingeschlossene Studie 1245.20 wurde in drei Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 89 Registereinträge.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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])
Placebo-kontrolliert und aktivkontrolliert						
1245.20	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012)	ja (Clinicaltrials.gov 2014b; EU Clinical Trials Register 2010; WHO ICTRP 2013)	ja (Roden et al. 2013)
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.						

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.						

Die bibliografische Literaturrecherche zeigte, dass keine direkte Vergleichsstudie mit Empagliflozin existiert, die zur Darstellung des Zusatznutzens im Vergleich zur vorgegebenen ZVT (Glimepirid oder Glibenclamid) geeignet ist.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
1245.20	Randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie	Behandlungsnaive Erwachsene Patienten mit T2DM und ungenügender PG-Kontrolle trotz Lebensstil-intervention	Randomisierte Population: n=899 Empagliflozin 10 mg (n=224) Empagliflozin 25 mg (n=224) Placebo (n=228) Sitagliptin (n=223)	<i>Run-in</i> : 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	124 Zentren in 9 Ländern: Belgien, Kanada, China, Deutschland, Indien, Irland, Japan, Schweiz, USA 08/2010 – 03/2012	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA1c-Veränderung von <i>baseline</i> bis Woche 24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von <i>baseline</i> bis Woche 24 Blutdruckänderung von <i>baseline</i> bis 24 Wochen UE während 24 Wochen UE von besonderer Bedeutung ¹ während 24 Wochen SUE während 24 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen Hypoglykämien während 24 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 3, 4, 5, 6, 39, 40						
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NPG: Nüchternplasmaglukose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomised controlled trial</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse						
1: UE von besonderer Bedeutung umfassen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4-Ereignisse.						

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

Studie	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Sitagliptin	Open-label Empagliflozin
1245.20	Empagliflozin 10 mg <i>qd</i> Filmtabletten	Empagliflozin 25 mg <i>qd</i> Filmtabletten	Placebo passend zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg <i>qd</i> Filmtabletten	Sitagliptin 100 mg <i>qd</i> Filmtabletten	Empagliflozin 25 mg <i>qd</i> <i>open-label</i>
<i>qd</i> : Einmal täglich (lat. <i>quaque die</i>)					

Im Folgenden wird auf die Darstellung der Ergebnisse des Sitagliptin-Arms erstens wegen der fehlenden Relevanz zur Nutzendarstellung (und ferner zur Zusatznutzendarstellung) und zweitens wegen des explorativen Charakters (der Vergleich des Sitagliptin- und des Placebo-Arms diente zur Sicherstellung der internen Validität der Studie) verzichtet. Weiter wird auf die Darstellung des *open-label*-Arms aufgrund der unverblindeten und nicht randomisierten Durchführung verzichtet. Patienten der randomisierten Studienarme mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg sowie Placebo durchliefen vor Studienbeginn zweiwöchige *run-in*-Phase mit Placebo.

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

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Anteil der Patienten mit Geschlecht n (%)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Hüftumfang (cm) MW (SD)
1245.20					
Empagliflozin 10 mg	224	56,2 (11,6)	w: 82 (36,6) m: 142 (63,4)	28,31 (5,5)	97,0 (14,5)
Empagliflozin 25 mg	224	53,8 (11,6)	w: 79 (35,3) m: 145 (64,7)	28,2 (5,5)	96,2 (12,8)
Placebo	228	54,9 (10,9)	w: 105 (46,1) m: 142 (53,9)	28,7 (6,2)	96,7 (14,9)
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; m: Männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>); w: Weiblich					

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

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
		weiß	asiatisch	afroamerikanisch	andere
1245.20					
Empagliflozin 10 mg	224	3 (1,3)	77 (34,4)	143 (63,8)	1 (0,4)
Empagliflozin 25 mg	224	7 (3,1)	73 (32,6)	144 (64,3)	0
Placebo	228	6 (2,6)	76 (33,3)	146 (64,0)	0
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					

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

Behandlungsgruppe	N	Patienten aus geografischer Region n (%)		
		Europa	Nordamerika	Asien
1245.20				
Empagliflozin 10 mg	224	32 (14,3)	54 (24,1)	138 (61,6)
Empagliflozin 25 mg	224	35 (15,6)	51 (22,8)	138 (61,6)
Placebo	228	34 (14,9)	55 (24,1)	139 (61,0)
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88				

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

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
		<1 Jahr	>1 - 5 Jahre	>5 - 10 Jahre	>10 Jahre
1245.20					
Empagliflozin 10 mg	224	87 (38,8)	92 (41,1)	29 (12,9)	16 (7,1)
Empagliflozin 25 mg	224	91 (40,6)	83 (37,1)	37 (16,5)	13 (5,8)
Placebo	228	72 (31,6)	104 (45,6)	33 (14,5)	19 (8,3)
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					

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

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten in HbA1c Kategorien n (%)		NPG (mg/dl) MW (SD)
			<8,5%	≥8,5%	
1245.20					
Empagliflozin 10 mg	224	7,87 (0,88)	170 (75,9)	54 (24,1)	152,8 (32,2)
Empagliflozin 25 mg	224	7,86 (0,85)	179 (79,9)	45 (20,1)	152,6 (34,1)
Placebo	228	7,91 (0,78)	177 (77,6)	51 (22,4)	154,7 (35,8)
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; SD: Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck bei *baseline*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	DBP (mmHg) MW (SD)	SBP (mmHg) MW (SD)	Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)	Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)
Empagliflozin 10 mg	224	79,2 (9,6)	133,0 (16,6)	78 (34,8)	113 (50,4)
Empagliflozin 25 mg	224	78,3 (9,4)	129,9 (17,5)	91 (40,6)	109 (48,7)
Placebo	228	78,9 (9,6)	130,4 (16,6)	98 (43,0)	111 (48,7)
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); MW: Mittelwert; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SD: Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)					

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei *baseline*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Nierenfunktionskategorien eGFR (ml/min/1,73 m ²)			
		≥90 n (%)	60 - <90 n (%)	30 - <60 n (%)	<30 n (%)
1245.20					
Empagliflozin 10 mg	224	93 (41,5)	118 (52,7)	13 (15,8)	0
Empagliflozin 25 mg	224	92 (41,1)	122 (54,5)	10 (4,5)	0
Placebo	228	89 (39,0)	126 (55,3)	13 (5,8)	0
Quelle: (Roden et al. 2013), (Boehringer Ingelheim 2012) S. 87, 88					
eGFR: glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie 1245.20

Design

In die multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, 24-wöchige Studie 1245.20 wurden behandlungsnaive erwachsene Patienten mit T2DM eingeschlossen, bei denen Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2012). Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin als Monotherapie im Vergleich zu Placebo und Sitagliptin zu bewerten. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im *triple-dummy*-Design durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 den Behandlungsarmen Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo zugeteilt (Tabelle 4-6). Zudem wurde eine weitere Patientengruppe untersucht, die *open-label* mit Empagliflozin 25 mg einmal täglich (lat. *quaque die [qd]*) behandelt worden ist. Im Folgenden wird auf die Darstellung der Ergebnisse des Behandlungsarms Sitagliptin 100 mg wegen des explorativen Charakters und der *open-label* Behandlungsgruppe aufgrund der unverblindeten Studiendurchführung verzichtet. Für die Darstellung des medizinischen Nutzens werden nur die verblindeten Behandlungsarme mit Empagliflozin in zugelassener Dosierung von 10 mg und 25 mg und der Placebo-Arm betrachtet.

Während der zweiwöchigen offenen *run-in*-Phase zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten, abgesehen von der Behandlungsgruppe mit *open-label* Empagliflozin 25 mg, Placebo. Die Randomisierung wurde am Ende der *run-in*-Phase vorgenommen und war hinsichtlich des HbA1c-Werts beim *screening* (<8,5% vs. ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* und der geografischen Region (Asien, Europa, Nord-Amerika, Latein-Amerika)

stratifiziert. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Vierer-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet. Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch das System IXRS[®] (*interactive voice and web response system*) bestimmt. Der randomisierten 24-wöchigen Studienperiode mit aktiver Behandlung folgte eine einwöchige *follow-up*-Phase.

Das primäre Ziel der Studie war, die Veränderung des HbA1c-Werts durch eine 24-wöchige Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu Studienbeginn als feste Effekte und dem HbA1c-Wert zu Studienbeginn als lineare Kovariable. Diese wurde am *full analysis set* (FAS)-Kollektiv durchgeführt. Als *responder*-Analysen dieses Endpunktes wurde der Anteil der Patienten berechnet, der bis Woche 24 einen HbA1c-Wert <7% bzw. eine HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$ erreichte.

Wenn Patienten während der ersten 12 Wochen einen bestätigten NPG-Wert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) oder von >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) während der darauffolgenden 12 Wochen aufwiesen, hatten sie die Möglichkeit, eine *rescue*-Medikation einzunehmen. Als bestätigt galt eine Erhöhung, wenn der NPG-Wert bei mindestens zwei Messungen an zwei verschiedenen Tagen, von denen mindestens eine Messung im Prüfzentrum stattfand, erhöht war. Wenn eine Hyper- oder Hypoglykämie nicht kontrolliert werden konnte, musste der Patient die Studienteilnahme beenden. Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war *last observation carried forward* (LOCF), welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von *rescue*-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d.h. auf ‚fehlend‘ gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der tatsächlich beobachteten Werten (engl. *observed cases* [OC]) wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer *rescue*-Medikation auf ‚fehlend‘ gesetzt.

Studienpopulation

Wichtige Ausschlusskriterien für Patienten waren Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leberfunktion oder unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten während der *run-in*-Phase (Boehringer Ingelheim 2012).

Insgesamt wurden 1.616 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Analysepopulationen sind wie folgt definiert: Das *randomised set* schließt alle randomisierten Patienten ein (N=899). Dieses entspricht dem FAS (N=899). Das *per-protocol set* (PPS) umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzungen begingen (N=830). Das FAS-

completers set bildet eine Subpopulation des FAS und schließt alle Patienten ein, die mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters \pm sieben Tage der letzten *on-treatment* Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten *on-treatment* Visite aufwiesen (N=799). Das PPS-*completers set* ist die entsprechende Subpopulation des PPS (N=778). Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war in dieser Studie das FAS. Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des *treated set* (TS; N=899). Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Zu *baseline* besaßen die Patienten einen HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ ($\leq 9,0\%$ in Deutschland). Das mittlere Alter in den Behandlungsarmen lag bei 56,2, 53,8 und 54,9 Jahren (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo). Der Anteil der Frauen war mit 46,1% in der Placebo-Gruppe größer als in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe mit 36,6% und Empagliflozin 25 mg-Gruppe mit 35,3%. Die Patienten waren im Hinblick auf den durchschnittlichen BMI-Wert mit 28,3 kg/m² in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe, 28,2 kg/m² in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe und 28,7 kg/m² in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Auch war der Ausgangs-HbA1c-Wert der Patienten aller drei Gruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo) zu Beginn der Studie ähnlich (7,87%, 7,86% und 7,91%). In Tabelle 4-10 wird gezeigt, dass der überwiegende Anteil der Patienten die Diabetes-Diagnose vor weniger als fünf Jahren erhalten hatte (<1 Jahr: 38,8%, 40,6% und 31,6%; ≤ 5 Jahre: 41,1%, 37,1% und 45,6%). 64,1% der Patienten gehörten der asiatischen Ethnie an und 33,6% der Patienten waren weiß. Die Patienten der drei relevanten Studienarme waren auch in Bezug auf die übrigen in Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-13 beschriebenen demografischen und klinischen Charakteristika vergleichbar, was eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die Behandlung ermöglicht.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1245.20	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 (Empagliflozin 10 mg:Empagliflozin 25 mg:Sitagliptin 100 mg:Placebo). Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern sowohl nicht voraussehbar als auch nicht wiederherstellbar waren. Jeder Zugriff auf die Kodierung der Randomisierung wurde 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 (Boehringer Ingelheim 2012). Es gab auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflusst haben. Infolgedessen wird das Verzerrungspotenzial der Studie 1245.20 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Veränderung im HbA1c	Gewichtsveränderung	Blutdruckänderung	Gesamtrate UE
1245.20	ja	ja	ja	ja
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse				

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

Studie	UE von besonderer Bedeutung ¹	Studienabbruch aufgrund von UE	SUE	Hypoglykämien
1245.20	ja	ja	ja	ja
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: UE von besonderer Bedeutung umfassen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4-Ereignisse.				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Veränderung im HbA1c – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderungen im HbA1c

Studie	Operationalisierung
1245.20	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von <i>baseline</i> bis Woche 24 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population ¹ . <i>Responder-Analyse:</i> Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 24 Wochen. FAS (NCF)-Population ² .
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 91, 65, 67, 115	
FAS: <i>Full analysis set</i> ; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; NCF: <i>Non-completers considered failure</i> 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein <i>baseline</i> -HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme von <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS- <i>completer</i> gehören, werden als Therapieversager behandelt; FAS- <i>completer</i> : Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben.	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderungen im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben zum *screening* und zu jeder Visite in der randomisierten Phase entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 24 war als primärer Endpunkt definiert. 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 in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost-to-follow-up*-Patienten ist sinnvoll angelegt worden und die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (absolute Veränderung von *baseline* bis Woche 24) (FAS [LOCF]-Population)

Behandlungs- gruppe	N	HbA1c	HbA1c (%)	Änderung	Behandlungseffekt vs. Placebo	
		(%) bei <i>baseline</i>	bei Studienende	(%) von <i>baseline</i> bis Studienende	MWD ² (%), SE)	95%-KI
		MW (SE)	MW (SE)	MW ² (SE)		
1245.20						
Woche 24 – FAS (LOCF)-Population¹						
Empagliflozin 10 mg	224	7,87 (0,06)	7,21 (0,06)	-0,66 (0,05)	-0,74 (0,07)	[-0,88; -0,59]
Empagliflozin 25 mg	224	7,86 (0,06)	7,09 (0,06)	-0,78 (0,05)	-0,85 (0,07)	[-0,99; -0,71]
Placebo	228	7,91 (0,05)	7,98 (0,07)	0,08 (0,05)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012)S. 408						
FAS: <i>Full analysis set</i> ; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)						
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme von <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).						
2: Adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und <i>baseline</i> -HbA1c.						

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwerts <7% nach 24 Wochen (Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 24 Wochen) (FAS[NCF]-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% nach 24 Wochen n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Odds Ratio ²	[95%-KI]
1245.20				
Woche 24 – FAS (NCF)-Population¹				
Empagliflozin 10 mg	204	72 (35,3)	4,12	[2,44; 6,97]
Empagliflozin 25 mg	202	88 (43,6)	6,15	[3,65; 10,36]
Placebo	208	25 (12,0)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1181				
FAS: <i>Full analysis set</i> ; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: <i>Non-completers considered failure</i>				
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;				
FAS- <i>completer</i> : Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;				
FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS- <i>completer</i> gehören werden als Therapieversager behandelt.				
2: <i>Odds Ratio</i> berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und <i>baseline</i> -HbA1c.				

Bei Patienten in den Gruppen Empagliflozin 10 mg und 25 mg wurde im Schnitt eine signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Wertes beobachtet als bei Patienten der Placebo-Gruppe (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,74%, 95%-KI [-0,88; -0,59] bzw. Empagliflozin 25 mg: -0,85%, 95%-KI [-0,99; -0,71]) (Tabelle 4-19). Insgesamt erreichten auch mehr Patienten einen HbA1c-Wert unter 7% (adj. OR: Empagliflozin 10 mg: 4,12, 95%-KI [2,44; 6,97] bzw. Empagliflozin 25 mg: 6,15, 95%-KI [3,65; 10,36]) (Tabelle 4-20).

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

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

4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
1245.20	Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von <i>baseline</i> bis Woche 24. FAS (LOCF)-Population ¹ . <i>Responder</i> -Analyse: Anteil der Patienten, mit Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen. FAS (NCF)-Population ² .
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 52, 68, 98	
FAS: <i>Full analysis set</i> ; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; NCF: <i>Non-completer considered failure</i> 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt abgeschlossen haben; FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, ermittelt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF]-Population)

Behandlungs- gruppe	N	Gewicht (kg) bei <i>baseline</i>	Gewicht (kg) bei Studienende	Änderung (kg) von <i>baseline</i> bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Placebo	
		MW (SE)	MW (SE)	MW ² (SE)	MWD ² (kg, SE)	95%-KI
1245.20						
Woche 24 – FAS (LOCF)-Population¹						
Empagliflozin 10 mg	224	78,35 (1,25)	76,08 (1,20)	-2,26 (0,17)	-1,93 (0,24)	[-2,41; -1,45]
Empagliflozin 25 mg	224	77,80 (1,20)	75,32 (1,17)	-2,48 (0,17)	-2,15 (0,24)	[-2,63; -1,67]
Placebo	228	78,23 (1,32)	77,90 (1,30)	-0,33 (0,17)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 654						
FAS: <i>Full analysis set</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)						
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).						
2: Adjustiert nach <i>baseline</i> -Gewicht, Behandlung, Nierenfunktion, Region und <i>baseline</i> -HbA1c.						

Tabelle 4-24: Ergebnisse für *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [NCF]-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5% n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Odds Ratio	[95%-KI]
1245.20				
Woche 24 – FAS (NCF)-Population¹				
Empagliflozin 10 mg	224	51 (22,8)	n.a.	n.a.
Empagliflozin 25 mg	224	65 (29,0)	n.a.	n.a.
Placebo	228	10 (4,4)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1196				
FAS: <i>Full analysis set</i> ; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht angegeben; NCF: <i>Non-completers considered failure</i>				
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein <i>baseline</i> -HbA1c-Wert ermittelt wurde;				
FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.				

In der Empagliflozin 10 mg-Gruppe verloren die Patienten im Schnitt 2,26 kg an Gewicht; in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe waren es 2,48 kg. Patienten der Placebo-Gruppe nahmen durchschnittlich 0,33 kg ab (Tabelle 4-23). Im Vergleich zu Placebo nahmen die Patienten der 10 mg-Gruppe 1,93 kg mehr ab. Bei Patienten der 25 mg-Gruppe war der Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo etwas größer mit 2,15 kg Unterschied. Die Gewichtsreduktion war für beide Empagliflozin-Dosierungen statistisch signifikant (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -1,93 kg, 95%-KI [-2,41; -1,45]; Empagliflozin 25 mg: -2,15 kg, 95%-KI [-2,63; -1,67]). Patienten in den Empagliflozin-Gruppen 10 mg und 25 mg haben signifikant häufiger eine Gewichtsreduktion von >5% erreicht als Patienten der Placebo-Gruppe (22,8% und 29,0% vs. 4,4%) (Tabelle 4-24).

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

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

4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Blutdruckänderung

Studie	Operationalisierung
1245.20	Absolute Veränderung des mittleren SBP sowie DBP von <i>baseline</i> bis Woche 24. FAS (LOCF-H)-Population ¹ . <i>Responder</i> -Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg nach 24 Wochen bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu <i>baseline</i> . FAS (NCF-H)-Population ²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 52	
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); FAS: <i>Full analysis set</i> ; H: Antihypertensive Therapie; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; NCF: <i>Non-completers considered failure</i> ; SBP: Systolischer Blutdruck (eng. <i>systolic blood pressure</i>) 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). LOCF-H: LOCF ohne die Werte, die nach einer Änderung in der antihypertensiven Therapie ermittelt wurden. 2: FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben; FAS (NCF-H): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden von der Auswertung ausgeschlossen.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Änderung des SBP und DBP von *baseline* bis Woche 24 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Der SBP und der DBP wurden ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und die Werte in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diese Endpunkte ist als niedrig einzustufen.

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 4-27: Ergebnisse für die Änderung des SBP von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF-H]-Population)

Behandlungs- gruppe	N	SBP (mmHg) bei <i>baseline</i>	SBP (mmHg) bei Studienende	Änderung (mmHg) von <i>baseline</i> bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Placebo	
		MW (SE)	MW (SE)	MW ² (SE)	MWD ² (mmHg, SE)	95%-KI
1245.20						
Woche 24 – FAS (LOCF-H)-Population¹						
Empagliflozin 10 mg	224	133,0 (1,1)	129,5 (1,1)	-2,9 (0,8)	-2,6 (1,1)	[-4,9; -0,4]
Empagliflozin 25 mg	224	129,9 (1,2)	126,7 (1,1)	-3,7 (0,8)	-3,4 (1,1)	[-5,7; -1,2]
Placebo	228	130,4 (1,1)	130,4 (1,1)	-0,3 (0,8)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S.790						
FAS: <i>Full analysis set</i> ; H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SE: Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)						
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). LOCF-H: LOCF ohne die Werte, die nach einer Änderung in der antihypertensiven Therapie ermittelt wurden.						
2: Adjustiert nach <i>baseline</i> -SBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und <i>baseline</i> -HbA1c.						

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Änderung des DBP von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [LOCF-H]-Population)

Behandlungs- gruppe	N	DBP (mmHg) bei <i>baseline</i>	DBP (mmHg) bei Studienende	Änderung (mmHg) von <i>baseline</i> bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Placebo	
		MW (SE)	MW (SE)	MW ² (SE)	MWD ² (mmHg, SE)	95%-KI
1245.20						
Woche 24 – FAS (LOCF-H)-Population¹						
Empagliflozin 10 mg	224	79,2 (0,6)	78,1 (0,6)	-1,0 (0,5)	-0,6 (0,7)	[-1,9; 0,8]
Empagliflozin 25 mg	224	78,3 (0,6)	76,6 (0,7)	-1,9 (0,5)	-1,5 (0,7)	[-2,8; -0,1]
Placebo	228	78,9 (0,6)	78,5 (0,7)	-0,5 (0,5)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S.985						
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); FAS: <i>Full analysis set</i> ; H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)						
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Patienten, die <i>rescue</i> -Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor <i>rescue</i> -Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). LOCF-H: LOCF ohne die Werte, die nach einer Änderung in der antihypertensiven Therapie ermittelt wurden.						
2: Adjustiert nach <i>baseline</i> -DBP, Behandlung, Nierenfunktion, Region und <i>baseline</i> -HbA1c.						

Tabelle 4-29: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <130/80 nach 24 Wochen (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS [NCF-H]-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Odds Ratio	[95%-KI]
1245.20				
Woche 24 – FAS (NCF-H)-Population¹				
Empagliflozin 10 mg	224	85 (37,9)	n.a.	n.a.
Empagliflozin 25 mg	224	105 (46,9)	n.a.	n.a.
Placebo	228	70 (30,7)		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1199				
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); FAS: <i>Full analysis set</i> ; H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht angegeben; NCF: <i>Non-completers considered failure</i> ; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SD: Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>) 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein <i>baseline</i> -HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS (NCF-H): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden von der Auswertung ausgeschlossen.				

Der mittlere SBP war von *baseline* bis Woche 24 Behandlung in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe (-2,9 mmHg) und der Empagliflozin 25 mg-Gruppe (-3,7 mmHg) stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (-0,5 mmHg). Der beobachtete Effekt war in beiden Fällen statistisch signifikant (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -2,6 mmHg, 95%-KI [-4,9; -0,4]; Empagliflozin 25 mg: -3,4 mmHg, 95%-KI [-5,7; -1,2]) (Tabelle 4-27).

Der DBP war hingegen nur bei der Empagliflozin 25 mg-Gruppe statistisch signifikant reduziert (adj. MWD -1,5 mmHg, 95%-KI [-2,8; -0,1]) (Tabelle 4-28).

In den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg und 25 mg haben Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Beginn der Studie (SBP/DBP \geq 130/80 mmHg) prozentual häufiger den festgelegten Blutdruckzielwert von SBP/DBP <130/80 mmHg erreicht als in der Placebogruppe (37,9% und 46,9% vs. 30,7%) (Tabelle 4-29).

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

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

4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
1245.20	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 24 Wochen. TS-Population ¹ . UE von besonderer Bedeutung (TS-Population ¹): Anteil der Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-4².
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 53	
FAS: Full analysis set; MACE: Major adverse cardiovascular event; TS: Treated set; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischen oder indikationsspezifischem Interesse sind oder als häufige UE gelistet wurden. Dargestellt sind Ereignisse, die aufgrund von Beobachtungen aus klinischen Studien oder allgemein von besonderer Relevanz für die Sicherheit sind. Als UE von besonderer Bedeutung werden nachfolgend Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen oder das Auftreten eines MACE-4-Ereignisses betrachtet.

Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-4 wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erfasst. Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-4-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-4 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event committee*) durchgeführt. Die Studie 1245.20 war aufgrund der Dauer von 24 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-4 zu treffen.

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE während 24 Wochen
		n (%)
1245.20		
Woche 24 – TS-Population¹		
Empagliflozin 10 mg	224	123 (54,9)
Empagliflozin 25 mg	223	135 (60,5)
Placebo	229	140 (61,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1245		
TS: <i>Treated set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE von besonderer Bedeutung während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit		
		Harnwegsinfektionen n (%)	Genitalinfektionen n (%)	MACE-4 n (%)
1245.20				
Woche 24 – TS-Population¹				
Empagliflozin 10 mg	224	15 (6,7)	7 (3,1)	1 (0,4)
Empagliflozin 25 mg	223	12 (5,4)	9 (4,0)	2 (0,9)
Placebo	229	12 (5,2)	0	2 (0,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 116, 129, 142, 1338, 1359				
MACE: <i>Major adverse cardiovascular event</i> ; TS: <i>Treated set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.				

Unerwünschte Ereignisse traten in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe bei 54,9% der Patienten, sowie in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe bei 60,5% der Patienten auf und waren damit nicht häufiger als bei Placebo mit 61,1% der Patienten (Tabelle 4-32).

Harnwegsinfektionen traten in allen Gruppen etwa gleich häufig auf (Empagliflozin 10 mg: 6,7%; Empagliflozin 25 mg: 5,4%; Placebo: 5,2%).

Bei einigen Patienten der Empagliflozin 10 mg- und 25 mg-Gruppe wurden Genitalinfektionen beobachtet (3,1% und 4,0%), wohingegen in der Placebo-Gruppe keine Genitalinfektionen vorkamen.

In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg kam es bei einem Patienten zu einem MACE-4-Ereignis. Von der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg und der Placebo-Gruppe hatten je zwei Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, das zu MACE-4 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris) gehört.

Insgesamt zeigt Empagliflozin bei 24-wöchiger Behandlung ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie Placebo, wobei für Patienten mit Empagliflozin etwas häufiger Genitalinfektionen berichtet wurden.

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

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

4.3.1.3.1.5 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
1245.20	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen. TS-Population ¹ .
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 53, 54, 71	
TS: <i>Treated set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse	
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von UE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die aufgrund von UE die Studie vorzeitig beendeten. Ein UE war definiert als jedes medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Fragebogen aufgenommen. Der Endpunkt wurde anhand von Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 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 entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UEn (%)
1245.20		
Woche 24 – TS-Population¹		
Empagliflozin 10 mg	224	2 (0,9)
Empagliflozin 25 mg	223	4 (1,8)
Placebo	229	8 (3,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1245		
TS: <i>Treated set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse		
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

In der Empagliflozin 10 mg-Gruppe traten insgesamt bei zwei (0,9%) der Patienten UE auf, die zum Studienabbruch führten. In der Empagliflozin 25 mg-Gruppe waren es vier (1,8%) Patienten und in der Placebo-Gruppe acht Patienten (3,5%) (Tabelle 4-36).

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

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

4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von SUE

Studie	Operationalisierung
1245.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 24 Wochen. TS-Population ¹ .
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 53	
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: <i>Treated set</i>	
1: TS: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt SUE war operationalisiert als Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme mindestens ein SUE erfahren haben. Ein SUE war definiert als jedes UE, das dosisunabhängig:

- zum Tode führt
- lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können)
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert
- zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt
- eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder
- ein anderes, nach medizinischer Einschätzung, klinisch relevantes Ereignis ist.

Der Endpunkt wurde anhand des *treated set* ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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 entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das

Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für SUE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SUE n (%)
1245.20		
Woche 24 – TS-Population¹		
Empagliflozin 10 mg	224	8 (3,6)
Empagliflozin 25 mg	223	5 (2,2)
Placebo	229	6 (2,6)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 9		
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: <i>Treated set</i> ; 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben		

Weder in der Empagliflozin 10 mg-Gruppe (3,6%) noch in der Empagliflozin 25 mg-Gruppe (2,2%) traten wesentlich häufiger SUE auf als in der Placebo-Gruppe (2,6%) (Tabelle 4-39).

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

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

4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
1245.20	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 24 Wochen. TS-Population ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Hypoglykämien • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 54, 72	
PG: Plasmaglukose; TS: <i>Treated set</i>	
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Hypoglykämien war operationalisiert als Anteil der Patienten, die im Studienzeitraum mindestens eine bestätigte Hypoglykämie erfahren haben (Definition der Hypoglykämien siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der Endpunkt wurde anhand von Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS). 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 entsprechend umgesetzt. Die angewendeten

statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen) (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Odds Ratio ¹	[95%-KI]	p-Wert
1245.20					
Woche 24 – TS-Population¹					
Empagliflozin 10 mg	224	1 (0,4)	n.a.	n.a.	n.a.
Empagliflozin 25 mg	223	1 (0,4)	n.a.	n.a.	n.a.
Placebo	229	1 (0,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1343					
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht angegeben; TS: <i>Treated set</i>					
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schweregrade der bestätigten Hypoglykämien während 24 Wochen) (TS-Population)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien PG <54 dl/mg n (%)	Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)
1245.20			
Woche 24 – TS-Population¹			
Empagliflozin 10 mg	224	0	0
Empagliflozin 25 mg	223	0	0
Placebo	229	0	0
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012) S. 1342, 1343			
KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: <i>Treated set</i>			
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben			

Insgesamt trat in beiden Empagliflozin-Gruppen sowie in der Placebo-Gruppe bei jeweils einem Patient eine bestätigte Hypoglykämie auf (Tabelle 4-42). In allen drei Fällen handelte es sich um eine symptomatische Hypoglykämie mit $PG \geq 54$ mg/dl und ≤ 70 mg/dl (Boehringer Ingelheim 2012). Es bestand somit kein Unterschied zwischen den Empagliflozin-Gruppen und der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-43).

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da in Modul 4A des Nutzendossiers eine Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen wird und ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen aus den Daten der Zweifachtherapie aus Modul 4B fortgeschrieben wird, werden an dieser Stelle keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie 1245.20 ist eine Zulassungsstudie der Phase III für Empagliflozin in der Monotherapie. Diese Studie zur Monotherapie mit Empagliflozin schloss behandlungsnaive Patienten ein, bei denen Diät und Bewegung allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausgereicht hat. Im Verlauf des Zulassungsprozesses wurde die Zielpopulation für Empagliflozin in der Monotherapie festgelegt auf Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird (Boehringer Ingelheim 2014). Eine Metforminunverträglichkeit

wurde in der Studie 1245.20 nicht als Einschlusskriterium definiert. Eine entsprechende Population kann nachträglich nicht dargestellt werden. Der G-BA hat in seiner Entscheidung zum SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin bekräftigt, dass eine derartige Studienpopulation nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Er begründet dies damit, dass sich behandlungsnaive Patienten möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium befinden als Patienten mit Metforminunverträglichkeit, da letztere bereits eine Therapie mit Metformin erhalten haben und Metformin aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt haben. Dieser Auffassung folgend eignet sich die Studie 1245.20 nicht für einen indirekten Vergleich mit der ZVT Sulfonylharnstoff. Da es aus medizinischer Sicht keinen Grund zu der Annahme gibt, dass Empagliflozin bei behandlungsnaiven Patienten anders wirkt, als bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit, ist die Studie 1245.20 aus Sicht von Boehringer Ingelheim für die Darstellung des medizinischen Nutzens jedoch adäquat.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zum medizinischen Nutzen dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse zum Nutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-44). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Diskussion je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-44: Übersicht der Ergebnisse zum Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Placebo	Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Veränderungen im HbA1c		
Absolute Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> (%)	adj. MWD: -0,74 95%-KI [-0,88; -0,59]	adj. MWD: -0,85 95%-KI [-0,99; -0,71]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7%	adj. OR: 4,12 95%-KI [2,44; 6,97]	adj. OR: 6,15 95%-KI [3,65; 10,36]
Gewichtsveränderung		
Absolute Veränderung (kg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -1,93 95%-KI [-2,41; -1,45]	adj. MWD: -2,15 95%-KI [-2,63; -1,67]
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5%	22,8% vs. 4,4%	29,0% vs. 4,4%
Blutdruckänderung		
Veränderungen im SBP (mmHg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -2,6 95%-KI [-4,9; -0,4]	adj. MWD: -3,4 95%-KI [-5,7; -1,2]
Veränderungen im DBP (mmHg) im Vergleich zu <i>baseline</i>	adj. MWD: -0,6 95%-KI [-1,9; 0,8]	adj. MWD: -1,5 95%-KI [-2,8; -0,1]
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu <i>baseline</i>)	37,9% vs. 30,7%	46,9% vs. 30,7%
UE		
Anteil der Patienten mit UE	54,9% vs. 61,1%	60,5% vs. 61,1%
Harnwegsinfektionen	6,7% vs. 5,2%;	5,4% vs. 5,2%;
Genitalinfektionen	3,1% vs. 0%	4,0% vs. 0%
MACE-4 ¹	0,4% vs. 0,9%	0,9% vs. 0,9%
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,9% vs. 3,5%	1,8% vs. 3,5%
SUE	3,6% vs. 2,6%	2,2% vs. 2,6%

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Placebo	Empagliflozin 25 mg vs. Placebo
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	0,4% vs. 0,4%	0,4% vs. 0,4%
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien und PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigen	0% vs. 0%	0% vs. 0%
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	0% vs. 0%	0% vs. 0%
adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PG: Plasmaglukose; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts und tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.		

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin wird mit der RCT 1245.20 gezeigt, in der Empagliflozin in niedriger (10 mg) und hoher (25 mg) Dosierung mit Placebo während 24 Wochen verglichen wurde. In der Studie senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) den HbA1c-Wert signifikant stärker (absolute Veränderung relativ zu *baseline*, Empagliflozin 10 mg: -0,74%, 95%-KI [-0,88; -0,59] bzw. Empagliflozin 25 mg: -0,85%, 95%-KI [-0,99; -0,71], und *responder*-Analyse, adj. OR: Empagliflozin 10 mg: 4,12, 95%-KI [2,44; 6,97] bzw. Empagliflozin 25 mg: 6,15, 95%-KI [3,65; 10,36]) als Placebo, ohne dabei mehr bestätigte Hypoglykämien aller untersuchten Schweregrade zu verursachen. Das Gewicht konnte bei Patienten der Empagliflozin-Gruppen 10 mg und 25 mg signifikant im Vergleich zum Placebo reduziert werden (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -1,93 kg, 95%-KI [-2,41; -1,45] bzw. Empagliflozin 25 mg: -2,15 kg, 95%-KI [-2,63; -1,67]). Des Weiteren konnte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) deutlich häufiger das Gewicht der Patienten um >5% senken als Placebo (Anteil der Patienten: Empagliflozin 10 mg: 22,8% vs. 4,4% bzw. Empagliflozin 25 mg: 29,0% vs. 4,4%). Darüber hinaus wirkte sich Empagliflozin in beiden Dosierungen positiv auf den SBP aus (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -2,6 mmHg, 95%-KI [-4,9; -0,4] bzw. Empagliflozin 25 mg: -3,4 mmHg, 95%-KI [-5,7; -1,2]), wohingegen der DBP nur bei höherer Dosierung signifikant gesenkt wurde (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,6 mmHg, 95%-KI [-1,9; 0,8] bzw. Empagliflozin 25 mg: -1,5 mmHg, 95%-KI [-2,8; -0,1]). Auch die *responder*-Analyse zur Blutdruckveränderung konnte einen Vorteil der Behandlung mit Empagliflozin in beiden Dosierungen gegenüber Placebo zeigen, indem mehr Patienten einen SBP/DBP <130/80 mmHg erreichen konnten (37,9% und 46,9% vs. 30,7%).

In Bezug auf Sicherheitsendpunkte lässt sich für Empagliflozin kein relevanter Nachteil gegenüber Placebo feststellen. Insgesamt traten keine Unterschiede hinsichtlich Hypoglykämien, UE, Studienabbrüchen aufgrund von UE, SUE sowie Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4) auf. Bei Patienten mit Empagliflozin traten häufiger Genitalinfektionen auf. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren jedoch von mildem bzw. mittlerem Schweregrad und ließen sich durch Standardtherapie behandeln (Boehringer Ingelheim 2012). Es kam zu keinen schwerwiegenden Genitalinfektionen während 24 Wochen. Zudem brachen Patienten mit Empagliflozin seltener vorzeitig die Studie ab. Aus den Studien ließ sich des Weiteren kein dosisabhängiger Unterschied in der Sicherheit erkennen. Die höhere Dosis von Empagliflozin 25 mg zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die geringere Dosis von Empagliflozin 10 mg.

Fazit

Zusammenfassend zeigt sich, dass Empagliflozin in der Monotherapie in beiden Dosierungen bei 24-wöchiger Behandlung den HbA1c-Wert und das bei Typ-2-Diabetikern häufig erhöhte Körpergewicht und den Blutdruck signifikant senkt. In Bezug auf die Häufigkeit von UE, Hypoglykämien und kardiovaskulären Ereignissen bestand kein Unterschied zwischen den Empagliflozin-Behandlungsgruppen und Placebo; Patienten mit Empagliflozin hatten häufiger Genitalinfektionen.

Setzt man diese Ergebnisse zudem in den Kontext der Ergebnisse des Vergleichs von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen in der oralen Zweifachtherapie (Modul 4B), spricht aus medizinischer Sicht kein Argument dagegen, die Ergebnisse auch auf die hier untersuchte Population zu übertragen, so dass insgesamt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Empagliflozin in der Monotherapie proklamiert wird.

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4.3.1.20 zur Verfügung.**

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-45: 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 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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 Studie verwendet.

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 4-50: 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 Studie verwendet.

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 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: 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 Studie verwendet.

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 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 Studie verwendet.

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 wurde keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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 wurde keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es wurde keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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 wurde keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es wurde keine weitere Untersuchung eingeschlossen.

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.

Die für die Monotherapie vorliegende Studie 1245.20 vergleicht Empagliflozin (10 mg und 25 mg) mit Placebo über 24 Wochen. Ein direkter Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) ist durch diese Studie nicht möglich. Ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo ist ebenfalls nicht möglich, da es seitens Empagliflozin bzw. Sulfonylharnstoffen keine geeignete Monotherapie-Studie gibt, bei der eine Metforminunverträglichkeit ein Einschlusskriterium gewesen ist. Aus diesem

Grund kann für die Monotherapie von Empagliflozin 10 mg und 25 mg lediglich der medizinische Nutzen gegenüber Placebo dargestellt werden.

Die Studie 1245.20 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, parallelgruppierte Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Das verblindete Studiendesign erlaubt einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo). Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind die Ergebnisse auf Studienebene nicht relevant verzerrt. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen in der Studie ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Aussagesicherheit der Evidenz ist als Hinweis zu bewerten.

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.

In Anlehnung an die AM-NutzenV wird folgende Kategorisierung zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte verwendet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c):

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:

1. Erheblicher Zusatznutzen: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.“ Ein erheblicher Zusatznutzen kann damit Endpunkten, wie z.B. schweren Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl), SUE sowie kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4), zugerechnet werden.
2. 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.“ Hier sind beispielhaft Endpunkte wie bestätigte Hypoglykämien zu nennen.
3. 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.“ Ein geringer Zusatznutzen kann beispielhaft für Endpunkte, wie die HbA1c-Veränderung, Auftreten von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen), Blutdruckänderung oder Gewichtsveränderung angenommen werden.
4. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: „Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.“
5. Kein Zusatznutzen: „Es ist kein Zusatznutzen belegt.“
6. Geringerer Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels: „Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext

Für die betrachtete Fragestellung in der Monotherapie wurde der Nutzen von Empagliflozin in den Dosierungen 10 mg und 25 mg im Vergleich zu Placebo dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der PG, des Körpergewichts und des SBP durch Empagliflozin bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo.

Ein für die Quantifizierung des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) ist aufgrund einer fehlenden *head-to-head*-Studie nicht möglich. Da weder die Studie 1245.20 gemäß Zulassung Patienten mit Metforminunverträglichkeit einschließt noch solche Studien mit Sulfonylharnstoffen vorliegen, wurde von einem indirekten Vergleich zur ZVT über Placebo abgesehen.

Bei Patienten, die erstmals nach Diagnosestellung mit dem oralen Antidiabetikum Metformin eingestellt werden, wird eine eventuell vorhandene Metforminunverträglichkeit bereits in den ersten Wochen nach Therapiebeginn festgestellt (Matthaei et al. 2009a). So kommt es bei der Metformintherapie zum raschen Therapieabbruch durch persistierende, vorwiegend gastrointestinale, UE. Aufgrund der schnellen Manifestation unterscheiden sich behandlungsnaive und Patienten mit bekannt gewordener Metforminunverträglichkeit hinsichtlich ihres Erkrankungsstadiums nicht. Aus medizinischer Sicht ist deshalb nicht davon auszugehen, dass Empagliflozin oder Sulfonylharnstoffe bei behandlungsnaiven Patienten anders wirken als bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit.

Auch die EMA akzeptiert behandlungsnaive Patienten in der Evidenz zur Monotherapie bei SGLT-2-Inhibitoren, da davon ausgegangen wird, dass sich behandlungsnaive Typ-2-Diabetiker von der Zielpopulation mit Metforminunverträglichkeit hinsichtlich ihres Krankheitsstadiums nicht unterscheiden (European Medicines Agency 2012). Infolgedessen besteht aus Sicht der EMA kein Anhaltspunkt dafür, dass sich der Therapieeffekt von SGLT-2-Inhibitoren bei behandlungsnaiven und metforminunverträglichen Typ-2-Diabetikern unterscheidet. Somit wurde Empagliflozin für die Monotherapie zugelassen, obwohl es noch keine Studie auf Basis der geforderten Population mit Metforminunverträglichkeit gibt, die gleichzeitig die Therapieeffekte von Empagliflozin untersucht.

Bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation werden Sulfonylharnstoffe (oder andere OAD) in den Behandlungsleitlinien als Alternativen empfohlen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaei et al. 2009a). Der Vorteil von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff in der Zweifachtherapie ist in Modul 4B dieses Dokuments dargestellt. Dieser Vorteil lässt sich aus Sicht von Boehringer Ingelheim auch auf die Monotherapie mit Empagliflozin bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit übertragen. Empagliflozin löst gegenüber Placebo nicht häufiger Hypoglykämien aus, reduziert das Gewicht der Patienten und senkt bei einem neutralen Sicherheitsprofil den HbA1c. Da Sulfonylharnstoffe gegenüber Placebo häufiger zu Hypoglykämien und Gewichtszunahmen bei Patienten führen, lässt sich die Annahme treffen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit hinsichtlich der schnell eintretenden Senkung des HbA1c ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen durch die

Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme besteht. Beide Endpunkte stellen zwei wesentliche patientenrelevante UE für Typ-2-Diabetiker dar. Darüberhinaus lässt die Wirksamkeit von Sulfonylharnstoff gegenüber anderen OAD schneller nach und verlangsamt den Krankheitsverlauf von T2DM am wenigsten (Matthaei et al. 2009a). Die nationalen Therapieleitlinien raten daher ab, Sulfonylharnstoff als Langzeit-Monotherapie zu verwenden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Bundesärztekammer et al. 2013). Da Empagliflozin einen anderen Wirkmechanismus als Sulfonylharnstoff aufweist und damit die stark abnehmende Wirksamkeit, die durch eine abnehmende Anregung der Insulinausschüttung bedingt ist, vermeidet, besteht auch hinsichtlich der länger anhaltenden blutzuckersenkenden Wirkung ein Vorteil von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff.

Der Nutzen von Empagliflozin wurde bereits in der Zulassungsstudie für die Monotherapie gezeigt (Studie 1245.20). Bei Patienten, für die eine Metformintherapie aufgrund von Metforminunverträglichkeit nicht geeignet sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben ist, stellt Empagliflozin eine bedeutende Therapieoption dar. Daher stellen die dargelegten Nachweise einen Hinweis für einen Zusatznutzen dar. In Ermangelung eines direkten oder indirekten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist er nicht quantifizierbar.

Schlussfolgernd liegt für Empagliflozin in der Monotherapie aus Sicht von Boehringer Ingelheim ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der ZVT vor. Für Patienten mit Metforminunverträglichkeit und unzureichender glykämischer Kontrolle sorgt Empagliflozin in den Dosierungen 10 mg und 25 mg in der oralen Monotherapie für eine bedeutende neue Behandlungsoption. Neben der glykämischen Kontrolle profitiert die Patientengruppe von den zusätzlichen positiven kardioprotektiven Eigenschaften (Blutdruckreduktion, Gewichtsreduktion).

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

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.

Es wurde keine zusätzliche Bewertung auf Grundlage verfügbarer Evidenz vorgenommen, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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.

HbA1c

In diesem Dossier wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt verwendet. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007):

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen zu.

Gewichtsveränderung

Im vorliegenden Dossier wird Gewichtsveränderung in seiner Funktion als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Eine Gewichtsreduktion hat einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, die patientenrelevante Endpunkte darstellen (Bundesärztekammer et al. 2013). Die NVL und die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des T2DM und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, Osteoarthritis oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (Bundesärztekammer et al. 2013; Matthaei et al. 2009b). In der NVL wird eine Gewichtsreduktion um ca. 5% bei einem BMI von 27-35 kg/m² bzw. um ca. 10% bei einem BMI von >35 kg/m² als Therapieziel angegeben, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren (Bundesärztekammer et al. 2013).

Übergewicht birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; *Homeostasis Model Assessment* der Insulinresistenz) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z.B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung (Calle et al. 1999; DeFronzo 2010; Hu et al. 2004; Marx 2003; Wilson et al. 2002; Yan et al. 2006). Außerdem ist viszerales Fett, bedingt durch Übergewicht, ein metabolisch aktives Organ, welches in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität steht und sowohl bei Entzündungsprozessen, endothelialer Dysfunktion, Bluthochdruck als auch Arteriosklerose eine Rolle spielt. Möglicherweise führt das viszerale Fett durch seine metabolische Aktivität zu einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems und trägt dadurch zur Entstehung eines Bluthochdrucks bei (Duvnjak et al. 2008).

Aus diesen Gründen handelt es sich bei Gewichtsveränderung um einen validen patientenrelevanten Surrogatendpunkt.

Blutdruckänderung

Zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten zählen Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Um eine valide Aussage über den Effekt von Empagliflozin auf diese Endpunkte treffen zu können, werden Langzeitdaten über mehrere Jahre benötigt. Zum Zeitpunkt der Zulassung liegen für Empagliflozin noch keine Ergebnisse aus Langzeitstudien über mehr als zwei Jahre vor. Die Studie 1245.25 zur Gesamtmortalität sowie zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität läuft aktuell und wird voraussichtlich im ersten Quartal 2015 abgeschlossen (Clinicaltrials.gov 2014a). Als einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird hoher Blutdruck angesehen. Eine Senkung des Blutdrucks kann die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

innerhalb weniger Jahre reduzieren (Hagen et al. 2011). Als Standardzielwerte für den Blutdruck gelten allgemein Werte von SBP <140 und DBP <90 mmHg (Deutsche Hochdruckliga 2011). Bei Typ-2-Diabetikern wirkt sich eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die niedriger als die Standardzielwerte sind, positiv auf den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und/oder nicht-tödlich) aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a). Wird der Blutdruck auf DBP-Zielwerte <75 bis 80 mmHg gesenkt, reduziert sich das Risiko der Gesamtmortalität. Die NVL empfiehlt als Therapieziel einen Blutdruck von SBP/DBP <140/80 mmHg (Bundesärztekammer et al. 2013). Die ESH/ESC-Leitlinie von 2013 empfiehlt für Typ-2-Diabetiker eine blutdrucksenkende Behandlung bei einem SBP \geq 140 mmHg mit einem Therapieziel für SBP <140 mmHg und DBP <85 mmHg (European Society of Hypertension und European Society of Cardiology 2013). In den Studien, die im vorliegenden Dossier herangezogen wurden, wurde für die Blutdrucksenkung *a priori* ein Zielwert von SBP/DBP <130/80 mmHg für die *responder*-Analyse aufgrund der damaligen Zielvorgaben gewählt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-55: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikationen
1245.20	(Boehringer Ingelheim 2012)	(WHO ICTRP 2013) (Clinicaltrials.gov 2014b) (EU Clinical Trials Register 2010)	(Roden et al. 2013)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbZ-Pharma 2013. *Fachinformation Glinepirid® AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009. *Diabetes mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, 2. Aufl. Sonderheft 1. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, abgerufen am: 28.05.2014.
3. Boehringer Ingelheim 2012. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
4. Boehringer Ingelheim 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
5. Bramlage P., Binz C., Gitt A. K. et al. 2010. *Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis): study protocol and patient characteristics at baseline*. *Cardiovascular Diabetology* 9 (53), S. 1–14.
6. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3*. Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf, abgerufen am: 02.07.2014.
7. Calle E. E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez T. C. und Heath C. W., JR 1999. *Body-Mass Index And Mortality In A Prospective cohort Of U.S. Adults*. *The New England Journal of Medicine* 341 (15), S. 1097–1105.
8. Clinicaltrials.gov 2014a. *BI 10773 Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: 1245.25; NCT01131676*. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=1245.25&rank=1>, abgerufen am: 21.07.2014.
9. Clinicaltrials.gov 2014b. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes: 1245.20; NCT01177813*. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177813?term=NCT01177813&rank=1>, abgerufen am: 21.07.2014.
10. DeFronzo R. A. 2010. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009*. *Diabetologia* 53 (7), S. 1270–1287.
11. Deutsche Hochdruckliga 2011. *Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention*. Verfügbar unter: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
12. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome*. *Diabetologia Croatica* 2008 (37-4), S. 83–89.

13. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise.: 1245.20; Eudra-CT2009-016243-20.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20, abgerufen am: 05.06.2014.
14. European Medicines Agency 2012. *Assessment report: Forxiga. Dapagliflozin. European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No.: EMEA/H/C/002322.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
15. European Society of Hypertension und European Society of Cardiology 2013. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal 34 (28), S. 1–72.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Data on file.*
17. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin.* Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 05.06.2014.
19. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein.* Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.
20. Hu F. B., Willett W. C., Li T., Stampfer M. J., Colditz G. A. und Manson J. E. 2004. *Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women.* The New England Journal of Medicine 351 (26), S. 2694–2703.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007. *Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008. *Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009a. *A05-03-Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, abgerufen am: 21.05.2014.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009b. *Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a. *A05-10 - Rapid report: Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Diabetikern*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-10_Kurzfassung_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b. *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013c. *Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEwQFjAD&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FA12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf&ei=VBR-U7WcPOyX0AWN5YCAA&usq=AFQjCNEAQWDC36xseMnb41ySovOEKhs-jQ&sig2=C18Rvxbz7kDOQjCa_qMPkA&bvm=bv.67229260,d.d2k, abgerufen am: 05.06.2014.
28. Marx N. 2003. *Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz: Was leisten Glitazone?* Cardiovascular Diabetology 3 (6), S. 40–44.
29. Matthaer S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009a. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.
30. Matthaer S., Gallwitz B., Joost H. G., Kloos C., Scherthaner G. und Thienel F. 2009b. *Diabetes mellitus Typ2 –Therapie mit oralen Antidiabetika*. Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.
31. Merker L., Gallwitz B., Schoene K. und Waldeck B. 2011. *Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland: Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie*. Diabetologie und Stoffwechsel 2011 (6), S. P284.
32. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. British Medical Journal 2010 (340), S. c869.
33. Ott P., Benke I., Stelzer J., Koehler C. und Hanefeld M. 2009. *„Diabetes in Germany“ (DIG)-Studie Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxis für type 2 diabetes in daily practice*. Deutsche medizinische Wochenschrift 134 (7), S. 291–297.
34. PMV Forschungsgruppe 2013. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 1: Medikamentöse Behandlung und Morbiditätsentwicklung inzidenter Diabetiker in einer Längsschnittsbeobachtung von sieben Jahren. Data on file*.
35. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. 2013. *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Diabetes & Endocrinology 1 (3), S. 208–219.
36. Russell-Jones D. und Khan R. 2007. *Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies*. Diabetes, Obesity and Metabolism 9 (6), S. 799–812.
37. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials*. Annals of Internal Medicine 152 (11), S. 726–732.
38. STADAPharm 2010. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten: März 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

39. UK Prospective Diabetes Study Group 1998. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 352 (9131), S. 854–865.
40. WHO ICTRP 2013. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise. - C-SCADE-2: 1245.20; EUCTR2009-016243-20-IE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-IE>, abgerufen am: 21.07.2014.
41. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Sullivan L., Parise H. und Kannel W. B. 2002. *Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: the Framingham Experience*. Archives of Internal Medicine 162 (16), S. 1867–1872.
42. 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.
43. Yan L. L., Daviglius M. L., Liu K. et al. 2006. *Midlife Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age*. Journal of the American Medical Association 295 (2), S. 190–198.

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 ¹⁷] – 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

¹⁷ 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 4-56: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1988 bis 2014 Woche 27	
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/	513360
2	exp Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	138752
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	685048
4	1 or 2 or 3	687806
5	exp Empagliflozin/	189
6	Empagliflozin.af.	191
7	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	72
8	864070-44-0.rn.	140
9	5 or 6 or 7 or 8	221
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1004399
11	4 and 9 and 10	117

Tabelle 4-57: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	317324
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	86466
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	536474
4	1 or 2 or 3	537701
5	Empagliflozin.af.	63
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	3
7	864070-44-0.rm.	0
8	5 or 6 or 7	65
9	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	622539
10	4 and 8 and 9	25

Tabelle 4-58: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1950 bis Mai 2014	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	14070
2	exp Diabetes mellitus, Type 2/	7754
3	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	38978
4	1 or 2 or 3	39239
5	Empagliflozin.af.	20
6	(BI 10773 or BI10773 or BI-10773).af.	2
7	5 or 6	21
8	4 and 7	15

Tabelle 4-59: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	2005 bis Mai 2014	
Suchfilter	keinen Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(T2D or T2DM or NIDDM or diabet* or dm).af.	4106
2	Empagliflozin.af.	0
3	1 and 2	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, 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 4-60: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.clinicaltrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Conditions] AND Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0 [Interventions]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	08.07.2014
Treffer	29

Tabelle 4-61: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	("Empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "864070-44-0") AND Diabetes
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	08.07.2014
Treffer	21

Tabelle 4-62: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	Diabetes [Medical Condition] AND ?Empagliflozin? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND ?BI 10773? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND ?BI10773? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND ?BI-10773? [Active substance]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	08.07.2014
Treffer	4

Tabelle 4-63: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank	ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	08.07.2014
Treffer	38

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden war, wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 92 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studie 1245.20 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossene Studie 1245.20 konnte in drei Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 89 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

Die Studie 1245.20 schließt behandlungsnaive Patienten mit T2DM ein. Gemäß G-BA ist die Population aufgrund des fehlenden Einschlusskriteriums „Metforminunverträglichkeit“ für die Darstellung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Studie wird daher nur zum Nachweis des Nutzens herangezogen.

1. Clinicaltrials.gov 2010. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*. Sponsor ID: 99050; NCT01257334. Taipei Medical University WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257334>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

2. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.33; NCT01011868. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

3. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

4. Clinicaltrials.gov 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.35; NCT01947855. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

5. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.22; NCT01984606. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie ist geplant.

6. Clinicaltrials.gov 2014. *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*. Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

7. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

8. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects*. Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

9. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days*. Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients*. Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

11. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

12. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients*. Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

13. Clinicaltrials.gov 2014. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*. Sponsor ID: 1245.15; NCT00885118. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment*. Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

16. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin*. Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

17. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.23; NCT01159600. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159600>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

18. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.52; NCT01368081. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.38; NCT01193218. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

20. Clinicaltrials.gov 2014. *Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension*. Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

21. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.49; NCT01306214. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

22. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*. Sponsor ID: 1245.46;

NCT01392560. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392560>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

23. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*. Sponsor ID: 1245.66; NCT01867307. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

24. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

25. Clinicaltrials.gov 2014. *Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

26. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

27. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

28. Clinicaltrials.gov 2014. *24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension*. Sponsor ID: 1245.29; NCT02182830. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02182830?cond=Diabetes&intr=Empagliflozin+>

OR+BI+10773+OR+BI10773+OR+BI-10773&phase=123&rank=24, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie ist geplant.

29. EU Clinical Trials Register 2008. *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...* Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-000641-54>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

30. EU Clinical Trials Register 2009. *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.* Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-007938-21>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

31. EU Clinical Trials Register 2009. *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, ...* Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-000640-14>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

32. EU Clinical Trials Register 2010. *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...* Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016154-40>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

33. EU Clinical Trials Register 2010. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor ...* Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. BOEHRINGER ING. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-018708-99>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

34. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia...* Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016244-39>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

35. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the...* Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016179-31>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

36. EU Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in ...* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016178-33>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

37. EU Clinical Trials Register 2011. *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...* Sponsor ID: 1245.49; NCT01306214. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-019968-37>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

38. EU Clinical Trials Register 2011. *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 (...* Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-022718-17>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

39. EU Clinical Trials Register 2011. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients...* Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-000347-25>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

40. EU Clinical Trials Register 2011. *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 ...* Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-000383-10>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

41. EU Clinical Trials Register 2012. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2...* Sponsor ID: 1245.23; NCT01159600. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016258-41>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

42. EU Clinical Trials Register 2012. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p...* Sponsor ID: 1245.33; NCT01011868. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-013668-38>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

43. EU Clinical Trials Register 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c...* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2010-021375-92>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

44. EU Clinical Trials Register 2012. *A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed ...* Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-002270-31>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

45. EU Clinical Trials Register 2013. *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...* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-002271-34>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

46. EU Clinical Trials Register 2013. *A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10...* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2011-004354-25>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

47. EU Clinical Trials Register 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w...* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2012-000905-53>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

48. EU Clinical Trials Register 2014. *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 yea...* Sponsor ID: 1245.87; NCT02121483. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2013-002304-14>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Studie noch nicht abgeschlossen.

49. PharmNet.Bund 2012. *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug naive pati.* Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

50. PharmNet.Bund 2013. *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 diabe.* Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

51. PharmNet.Bund 2013. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of.* Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

52. PharmNet.Bund 2014. *A 28-day randomised, placebo-controlled, doubleblind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10 mg, and 25 mg empagliflozin as adjunctive to insulin in pa.* Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

53. WHO ICTRP 2012. *An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucos.* Sponsor ID: 1245.39; NCT01248364. BOEHRINGER ING. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

54. 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.* Sponsor ID: 1245.10; NCT00749190. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

55. 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 a.* Sponsor ID: 1245.9; NCT00789035. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

56. 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.* Sponsor ID: 1245.24; NCT00881530. Boehringer Ingelheim GmbH&Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

57. 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 backgro.* Sponsor ID: 1245.19; NCT01210001. Boehringer Ingelheim Ellas AE (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

58. WHO ICTRP 2012. *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.* Sponsor ID: 1245.28; NCT01167881. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

59. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment*. Sponsor ID: 1245.36; NCT01164501. Boehringer Ingelheim bv (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

60. WHO ICTRP 2012. *12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes*. Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

61. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovas.* Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

62. WHO ICTRP 2012. *4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM)*. Sponsor ID: 1245.15; NCT00885118. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885118>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

63. WHO ICTRP 2012. *Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability*. Sponsor ID: 1276.5; NCT01211197. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01211197>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

64. WHO ICTRP 2012. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*. Sponsor ID: 99050; NCT01257334. Taipei Medical University

WanFang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01257334>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

65. WHO ICTRP 2012. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin (BI 10773) Hydrochlorothiazide and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.42; NCT01276288. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01276288>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

66. WHO ICTRP 2012. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Empagliflozin (BI 10773)*. Sponsor ID: 1245.44; NCT01316341. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01316341>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

67. 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 trea.* Sponsor ID: 1245.23; NCT01159600. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

68. WHO ICTRP 2012. *Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.38; NCT01193218. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193218>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

69. WHO ICTRP 2013. *Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes*. Sponsor ID: 1275.9; NCT01734785. Boehringer Ingelheim España, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

70. WHO ICTRP 2013. *Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.53; NCT01581658. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581658>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

71. WHO ICTRP 2013. *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine)*. Sponsor ID: 1245.33; NCT01011868. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

72. WHO ICTRP 2013. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on*. Sponsor ID: 1245.49; NCT01306214. Boehringer Ingelheim Finland Ky (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

73. WHO ICTRP 2013. *Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes*. Sponsor ID: 1245.31; NCT01289990. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

74. WHO ICTRP 2013. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.52; NCT01368081. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01368081>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

75. WHO ICTRP 2013. *Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) in Type 1 Diabetes Mellitus Patients With or Without Renal Hyperfiltration*. Sponsor ID: 1245.46; NCT01392560. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392560>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

76. WHO ICTRP 2013. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment*. Sponsor ID: 1245.12; NCT01907113. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01907113>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

77. WHO ICTRP 2013. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets*. Sponsor ID: 1245.2; NCT01924767. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01924767>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

78. WHO ICTRP 2013. *Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days*. Sponsor ID: 1245.78; NCT01969747. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

79. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients*. Sponsor ID: 1275.1; NCT01422876. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000383-10-EE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

80. 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*. Sponsor ID: 1276.10; NCT01649297. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

81. WHO ICTRP 2014. *4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.4; NCT00558571. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00558571>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

82. WHO ICTRP 2014. *Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.35; NCT01947855. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01947855>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

83. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes*. Sponsor ID: 1245.22; NCT01984606. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01984606>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

84. WHO ICTRP 2014. *Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes*. Sponsor ID: 1276.1; NCT01719003. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

85. WHO ICTRP 2014. *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 empagliflo*. Sponsor ID: 1275.10; NCT01778049. Boehringer Ingelheim Lda (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

86. WHO ICTRP 2014. *BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. Sponsor ID: 1245.25; NCT01131676. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=SLCTR/2011/008>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

87. WHO ICTRP 2014. *The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus*.

Sponsor ID: 1245.48; NCT01370005. Boehringer Ingelheim India Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002555>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

88. WHO ICTRP 2014. *Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls*. Sponsor ID: 1245.66; NCT01867307. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01867307>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

89. WHO ICTRP 2014. *Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus*. Sponsor ID: 1245.87; NCT02121483. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02121483>, abgerufen am: 10.07.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, wurde keine Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da seitens Empagliflozin keine geeignete Studie mit einer Population mit Metforminunverträglichkeit vorhanden ist, 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 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) als Monotherapie im Vergleich zu Placebo und Sitagliptin (alle einmal täglich) über die Studiendauer von 24 Wochen bei Patienten mit T2DM und nicht ausreichender PG-Kontrolle.</p> <p>Zudem wurden in einem <i>open-label</i>-Arm die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg bei Patienten mit T2DM und sehr geringer PG-Kontrolle getestet.</p> <p>Hypothesen:</p> <p>H₀₁: Kein Unterschied bei Veränderungen im HbA1c von <i>baseline</i> bis Woche 24 zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo.</p> <p>H_{a1}: Unterschied bei Veränderungen im HbA1c von <i>baseline</i> bis Woche 24 zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo.</p> <p>H₀₂: Kein Unterschied bei Veränderungen im HbA1c von <i>baseline</i> bis Woche 24 zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo.</p> <p>H_{a2}: Unterschied bei Veränderungen im HbA1c von <i>baseline</i> bis Woche 24 zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo.</p> <p>Beiden Hypothesen wurde eine gleichwertige Bedeutung zugeschrieben und parallel mit einem zweiseitigen Test mit 2,5% Signifikanzniveau getestet. Abhängig von der Signifikanz der beiden Hypothesen-Tests wurden zwei parallele hierarchische Vorgehensweisen definiert, um für jede Dosierung ein Signifikanzniveau von 2,5% einzuhalten.</p> <p>Für den primären Endpunkt und die zentralen sekundären Endpunkte wurden zweiseitige Tests basierend auf einem 2,5% Signifikanzniveau durchgeführt (mit den dazugehörigen 97,5%-Konfidenzintervallen), um ein globales Signifikanzniveau von 5% für die Studie zu gewährleisten. Alle weiteren Tests waren zweiseitig mit einem 95%-Konfidenzintervall. Die oben beschriebenen Hypothesen basierten auf einem Vergleich zwischen Empagliflozin und Placebo in der FAS-Population. Für den <i>open-label</i>-Arm oder den Vergleich mit Sitagliptin wurden keine formalen Hypothesen getestet. Ziel des <i>open-label</i>-Arms war es die Veränderung des HbA1c innerhalb der 24 Wochen zu beurteilen und die Verträglichkeit von Empagliflozin 25 mg bei Patienten mit sehr geringer PG-Kontrolle zu bewerten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Sitagliptin vs. Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es zwei globale und sieben lokale Protokolländerungen. Abweichungen mit Einfluss auf die Studiendurchführung werden im Folgenden beschrieben.</p> <p>Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen sind:</p> <p>Eine optionale Substudie zur Verteilung der Fettverteilung (engl. <i>body composition</i>, BC) wurde zusätzlich durchgeführt.</p> <p>Für die optional durchgeführte Substudie zu BC, wurden Zeitfenster für die DXA-Messung und MRT-Bildgebung vorgegeben (etwa zu <i>baseline</i> und zur 7. Visite).</p> <p>Das Ausschlusskriterium „vorrangegangener Herzinfarkt mit akutem Koronarsyndrom“ wurde angepasst, so dass Patienten mit kürzlich aufgetretenem Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina Pectoris) ausgeschlossen wurden.</p> <p>Leberfunktionsstörungen wurden als signifikante UE mit besonderen Anforderungen an Berichterstattung und Nachuntersuchungen hinzugefügt.</p> <p>Der kurzzeitige Einsatz von Insulin als Begleitmedikation wurde auf intravenöses Insulin limitiert.</p> <p>Die geplante Erfassung des Laborparameters <i>alpha</i> 1-Mikroglobulin im Urin wurde nicht durchgeführt. In zwei 12-wöchigen Phase-IIb-Studien mit Empagliflozin zeigte sich, dass dieser Parameter keine zusätzlichen Informationen hinsichtlich Nierenfunktion oder Gesamtprognose bot.</p> <p>Für das direkte LDL-Cholesterin wurde ein <i>reflex test</i> verwendet, der bei einer Triglyzeridkonzentration von >400 mg/dl oder 4,52 mmol/l zum Einsatz kam.</p> <p>Die Beschreibung des Modells zur Hauptanalyse des primären Endpunktes wurde so aktualisiert, dass die Region statt dem Land (und renaler Funktion) zu <i>baseline</i> als fester Therapieeffekt eingeschlossen wurde. Es wurde festgelegt, dass bei positivem Ergebnis der Nitrit- und Leukozyten-Esterase-Untersuchung mittels Teststreifen an den jeweiligen Standorten, Urinproben für die entsprechenden Urinkulturen in das Zentrallabor gesendet werden.</p> <p>Nur Patienten, die den Zeitplan der Visiten, zusätzlich zur Erfüllung aller Einschlusskriterien, einhalten konnten, wurden in die Studie aufgenommen.</p> <p>Präzisierung des Vorgehens bei der <i>rescue</i>-Medikation sowie Durchführung einer weiteren Messung des HbA1c-Wertes vor dem Einsatz der <i>rescue</i>-Medikation. Jede Änderung der Dosierung der antidiabetischen Medikation musste im Ursprungsdokument und auf den entsprechenden Seiten des eCRF erfasst werden.</p> <p>Die kurzzeitige Verwendung von Insulin war nur in Notfällen und bei Hospitalisierung gestattet. Dies wurde nicht als <i>rescue</i>-Medikation gewertet.</p> <p>Der Blutdruck war immer vor sämtlichen Blutuntersuchung zu <i>ermitteln</i>.</p> <p>Die Nierenfunktion zu <i>baseline</i> war Bestandteil des statistischen Modells zu den Hauptanalysen des primären Endpunktes und der sekundären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte. Die Nierenfunktion wurde als Klassifikationsmerkmal/Stratifizierungsmerkmal, abgeleitet aus der Kategorisierung des eGFR-Wertes zu <i>baseline</i>, verwendet.</p> <p>Bei der Vervollständigung/Imputation fehlender Daten in der Wirksamkeitsanalyse, wurden die <i>baseline</i> Werte weitergeführt, wenn kein Wert nach der Randomisierung verfügbar war.</p> <p>Das Kriterium für hypoglykämische Ereignisse wurde korrigiert: Jedes Ereignis wurde bei einem PG-Wert von ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) aufgezeichnet (3,9 mmol/l vor dem Protokoll-Amendment).</p> <p>Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen sind:</p> <p>Der <i>open-label</i>-Behandlungsarm wurde in Deutschland aus Sicherheitsgründen aus dem Protokoll entfernt.</p> <p>Veränderung des Einschlusskriteriums HbA1c auf $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ für Patienten in randomisierten Studienarmen in Deutschland.</p> <p>Zwei weitere Ausschlusskriterien wurden in Irland aufgenommen: Bekannte Hypersensibilität oder Allergien hinsichtlich des Studienpräparates, Sitagliptin oder deren Bestandteile, sowie Laktoseintoleranz.</p> <p>Ein Einschluss in den <i>open-label</i>-Arm wurde in Irland untersagt.</p> <p>In China wurde der Einschluss von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingeschränkt, so dass Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min von der Studie ausgeschlossen wurden.</p> <p>Patienten mit einem <i>alpha</i> 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert von > 28 mg/g wurden in China ausgeschlossen.</p> <p>In Indien wurde eine obere Altersgrenze von 65 Jahren als Änderung der Einschlusskriterien eingefügt.</p> <p>In Japan wurden die Anzahl der japanischen Patienten in die Synopsis des klinischen Studienprotokolls, die Beschreibung des verantwortlichen Auftragsinstituts (engl. <i>contract research organisation</i>) bei einer notfallmäßigen Entblindung, der Ausschluss von Pioglitazonen als <i>rescue</i>-Medikation und der Rücktritt Japans aus der pharmakogenomischen Bewertung hinzugefügt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM. • Schriftliche Einwilligung musste vor der <i>screening</i>-Visite vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. • Behandlungs-naive Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan (keine Behandlung mit oralen oder intravenös applizierbaren antidiabetischen Medikamenten 12 Wochen vor Randomisierung). • HbA1c beim <i>screening</i>: HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ ($\leq 9,0\%$ in Deutschland) für die randomisierten Studienarme HbA1c von $>10,0\%$ im <i>open-label</i>-Arm (<i>open-label</i>-Arm in Deutschland und Irland nicht zugelassen). • Alter beim <i>screening</i> ≥ 18 Jahre; Ausnahmen: ≥ 20 Jahre in Japan und ≤ 65 Jahre in Indien. • BMI beim <i>screening</i> ≤ 45 kg/m². <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Hyperglykämie mit einem PG-Wert von >240 mg/dl ($>13,3$ mmol/l) nach nächtlichem Fasten während der <i>run-in</i>-Phase mit Placebo, die durch eine zweite Messung bestätigt wurde. • Aktuelles Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina Pectoris, Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke) innerhalb von drei Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung. • Lebererkrankung, definiert als ein dreifach über der Obergrenze des Normbereichs für GOT, GPT oder alkalische Phosphatase liegender Wert, der während des <i>screenings</i> oder der <i>Placebo-run-in</i>-Phase nachgewiesen wurde (d.h. bei einer Visite vor der Randomisierung). • Bariatrische Operation innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale chirurgische Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen. • 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). • Antiadipositas-Behandlung innerhalb der drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen (z.B. operative Eingriffe, aggressive Diäten) zum Zeitpunkt des <i>screenings</i>, die zu einem instabilen Körpergewicht führten. • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM. • Frauen in der Phase der Prämenopause (letzte Menstruation ≤ 1 Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder gebärfähig waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollten und nicht damit einverstanden waren, während der Studienteilnahme regelmäßig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstests vorzuweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von drei Monaten vor der Einverständniserklärung, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten <i>compliance</i> bzgl. Studienhandlungen oder Einnahme der Studienmedikation führt. • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage. • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an dieser Studie gefährden konnte. • Nierenfunktionseinschränkung definiert als eGFR <50 ml/min/1,73 m² (<60 in China), also mittelschwere bis schwere Störung der Nierenfunktion (bestimmt mittels MDRD-Formel), die während des <i>screenings</i> oder während der <i>run-in</i>-Phase bestimmt wurde. • Kontraindikation zu Sitagliptin gemäß dem lokalen <i>label</i>. • Zusätzliches Kriterium in Irland: Bekannte Hypersensibilität oder Allergien hinsichtlich des Studienpräparates, Sitagliptin oder deren Bestandteile (Laktoseintoleranz). • Zusätzliches Kriterium in China: eGFR <60 ml/min/1,73 m², <i>alpha</i> 1-Mikroglobulin/Kreatinin-Verhältnis >28 mg/g bei Visite 1.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multinationale, multizentrische Studie mit 124 Studienzentren in neun Ländern (Belgien, China, Deutschland, Indien, Irland, Japan, Kanada, Schweiz, USA).</p> <p>Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (<i>Oracle Clinical Remote Data Capture System</i>).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																											
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Placebo- <i>run-in</i> -Phase zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 24 Wochen <u>Behandlung in der Empagliflozin-Studiengruppe</u> Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo: Eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. <u>Behandlung in der Sitagliptin-Studiengruppe</u> Sitagliptin: 100 mg oder gleich aussehendes Placebo: Eine Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten.																											
6	Zielkriterien																												
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert: <table border="1" data-bbox="564 804 1331 1234"> <thead> <tr> <th>Nr. der Visite</th> <th>Studienwoche</th> <th>Tage ab Randomisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-3 (<i>screening</i>)</td> <td>-21</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-2 (Placebo-<i>run-in</i>)</td> <td>-14</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>6</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>12</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>18</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>24</td> <td>169</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>25 (<i>follow-up</i>)</td> <td>176</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Hauptzielparameter</u> Der HbA1c-Wert wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei den Visiten 2 (Placebo-<i>run-in</i>) und 8 (<i>follow-up</i>). Als zentrale sekundäre Endpunkte wurden das Körpergewicht bei den Visiten 1 (<i>screening</i>), 3 und 7 erfasst sowie der systolische und diastolische Blutdruck (im Rahmen der Vitalparametererhebung) bei jeder Visite.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u> Änderung des HbA1c-Wertes von <i>baseline</i> bis Woche 24 (<i>baseline</i> ist der letzte Wert vor der Randomisierung).</p> <p><u>Zentrale sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichtes von <i>baseline</i> bis Woche 24. • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von <i>baseline</i> bis Woche 24. <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% nach 24 Wochen. • Erreichen einer Reduktion des HbA1c-Werts um mindestens 0,5% nach 24 Wochen. • Prozentuale Änderung des HbA1c-Wertes bei den einzelnen Visiten relativ zum Ausgangswert. 	Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung	1	-3 (<i>screening</i>)	-21	2	-2 (Placebo- <i>run-in</i>)	-14	3	1	1	4	6	43	5	12	85	6	18	127	7	24	169	8	25 (<i>follow-up</i>)	176
Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung																											
1	-3 (<i>screening</i>)	-21																											
2	-2 (Placebo- <i>run-in</i>)	-14																											
3	1	1																											
4	6	43																											
5	12	85																											
6	18	127																											
7	24	169																											
8	25 (<i>follow-up</i>)	176																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der NPG (mg/dl) von <i>baseline</i> bis Woche 24. • Änderung der NPG (mg/dl) bei den einzelnen Visiten relativ zum Ausgangswert. • Änderung des Hüftumfangs von <i>baseline</i> bis Woche 24. • Erreichen des zusammengesetzten Endpunkts aus Senkung des HbA1c-Werts um $\geq 0,5\%$ und Reduktion des systolischen Blutdrucks um >3 mmHg und Abnahme des Körpergewichts um $>2\%$. <p><u>Endpunkte zur Verteilung der Fettverteilung bei optionaler Substudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des abdominalen viszeralen Fettgewebes und des abdominalen subkutanen Fettgewebes sowie Änderung des Verhältnisses von abdominalem viszeralen und abdominalem subkutanen Fettgewebe, jeweils von <i>baseline</i> bis Woche 24. <p><u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Hypoglykämien • Im Protokoll spezifizierte signifikante UE • Kardiovaskuläre Ereignisse (von externem Komitee bestätigt) • Änderung klinischer Laborparameter von <i>baseline</i>. <p><u>Pharmakokinetische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigste <i>steady-state</i>-Plasmakonzentration von Empagliflozin (Visite 5, Woche 12, Tag 85 und Visite 7, Woche 24, Tag 169). <p><u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> (Erfassung von <i>baseline</i> zu Woche 24)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Peptid • Nüchternplasmainulin • Verhältnis von Proinsulin/Insulin • Verhältnis von Insulin/C-Peptid • HOMA zur Erfassung der Insulinresistenz und Sekretion.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf früheren Ergebnissen mit Empagliflozin wurde eine Änderung im HbA1c-Wert von -0,5% für Empagliflozin (10 mg und 25 mg) im Vergleich zu Placebo, mit einer Standardabweichung von 1,1%, von <i>baseline</i> bis Woche 24 angenommen.</p> <p>Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für beide primären Hypothesen zeigen zu können unter der Annahme, dass die HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 148 Patienten benötigt. Diese hätte eine <i>power</i> $\geq 95\%$ für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-<i>power</i> von $\geq 90\%$. Mit einer angenommenen <i>drop-out</i>-Rate von 20% würde die Fallzahl aus 180 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit vier Vergleichsgruppen wurde die Stichprobe von insgesamt 780 randomisierten Patienten errechnet.</p> <p>Um jedoch genug <i>power</i> zu haben, um einen Unterschied beim ersten zentralen sekundären Endpunkt zu zeigen (Veränderung im Gewicht), muss der Stichprobenumfang für jede randomisierte Behandlung bei 210 Patienten liegen, was in einer Gesamtzahl von 840 randomisierten Patienten resultiert.</p> <p>Unter der Annahme einer Gewichtsveränderung von 2% in 24 Wochen liefern 210 Patienten pro Studienarm eine <i>power</i> von $\geq 97\%$ für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-<i>power</i> von $\geq 85\%$.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche <i>follow-up</i>) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch das System IXRS[®] (<i>interactive voice and web response system</i>) bestimmt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	<p>Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Sitagliptin 100 mg, Placebo) war 1:1:1:1.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c-Werts beim <i>screening</i> ($<8,5\%$, $\geq 8,5\%$), der Nierenfunktion beim <i>screening</i> und der geografischen Region (Asien, Europa, Nord-Amerika, Latein-Amerika).</p> <p>Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Vierer-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das eCRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. .
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Placebo-<i>run-in</i>-Phase dieser Studie wurde als <i>open-label</i> durchgeführt, sodass sowohl Prüfarzt, als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der <i>run-in</i>-Phase erhielt.</p> <p>Die randomisierte Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach der Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienausswertung beteiligt war oder ein Interesse an der doppelt verblindeten Studie hatte, die tatsächliche Behandlung des Patienten kannte. Der Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde auf speziell für die Randomisierung bestimmtes Personal beschränkt; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im <i>Clinical trial master file</i> aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde den für die Bioanalytik zuständigen Personen zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Patienten, die eine Placebo- oder Sitagliptin-Behandlung erhielten, auszuschließen. Die für die Bioanalyse zuständigen Personen durften die Randomisierungs-codes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen.</p> <p>Eine Entblindung im Notfall war für die Prüfarzte mittels IXRS[®] verfügbar. Eine Entblindung sollte nur in einer Notfallsituation vorgenommen werden, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten oder um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten gebrochen wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entblindung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Entblindung durfte erst dann erfolgen, wenn alle Prüfbögen und alle anderen elektronischen Daten in die Studien-Datenbank eingegeben waren, nachdem alle Rückfragen beantwortet waren und die Datenbank geschlossen wurde.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Pro Patient wurden täglich drei Tabletten entsprechend einem <i>triple-dummy</i>-Design verabreicht.</p> <p>Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg), die anderen beiden Tabletten waren Placebos entsprechend dem Aussehen der jeweils anderen Dosierungen (z.B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg und Placebo für Sitagliptin). Patienten mit sehr schlecht eingestellter PG wurden dem <i>open-label</i>-Arm zugeteilt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die statistischen Analysen wurde SAS[®] Version 9.2 verwendet.</p> <p><u>Analyse-Populationen</u></p> <p><i>Screened patient set</i>: Alle Patienten, die ihre Einverständniserklärung gegeben haben und an mindestens einer <i>screening</i>-Prozedur bei Visite 1 teilgenommen haben.</p> <p>Randomisierungssset: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation eingenommen haben.</p> <p><i>Treated set</i>: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis randomisierter Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>FAS: Alle randomisierten und behandelten Patienten mit einem HbA1c-<i>baseline</i>-Wert.</p> <p>FAS-<i>completers</i>: Alle Patienten des FAS, die mindestens 161 Tage der Behandlung absolvierten und die Studie nicht vorzeitig abbrachen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PPS: Alle Patienten des FAS, die keine bedeutende Protokollverletzung aufwiesen. PPS-completers: Alle Patienten aus dem PPS, die mindestens 161 Tage der Behandlung absolvierten.</p> <p><u>Primäre Analysen</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von <i>baseline</i> zu Woche 24, mit Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu <i>baseline</i> als festen Effekten und dem <i>baseline</i>-HbA1c als linearer Kovariablen. Die primäre Analyse wurde am FAS-Kollektiv durchgeführt unter Verwendung von LOCF. Werte der Patienten, nachdem diese die <i>rescue</i>-Medikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen und der letzte Wert vor Einnahme von <i>rescue</i>-Medikation wurde fortgeschrieben.</p> <p><u>Sekundäre Analysen</u> Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt: Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von PPS, FAS-completers und PPS-completers.</p> <p>Zusätzlich: Beschränktes Maximum-Likelihood-basierendes MMRM anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d.h. nur tatsächlich beobachtete Fälle). Das Modell beinhaltet Behandlung, Nierenfunktion, geografische Region, Visite sowie die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und HbA1c als lineare Kovariable.</p> <p><u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Durchführung einer ANCOVA für die Veränderung der Endpunkte von <i>baseline</i> bis Woche 24, basierend auf FAS für systolischen Blutdruck sowie diastolischen Blutdruck und für Körpergewicht. Analysemodell gleicht der primären Analyse, jedoch ist der entsprechende Endpunkt zu <i>baseline</i> als lineare Kovariable ersetzt. Sensitivitätsanalyse der zentralen sekundären Endpunkte beinhaltet Wiederholungen der Analyse basierend auf FAS, PPS, FAS-completers und PPS-completers. Verwendung des MMRM für die sekundären Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck bei FAS. Kein Einsatz des MMRM für Körpergewicht, da lediglich eine Post-<i>baseline</i>-Messung in Woche 24 durchgeführt. Separate ANCOVA zu den Visiten und ANCOVA mit einschließender Behandlung zu <i>baseline</i>-Interaktionen eingesetzt.</p> <p><u>Weitere kontinuierliche Endpunkte</u> Analysemodell zu (weiteren sekundären) kontinuierlichen Endpunkten gleicht der primären Analyse. Darstellung der deskriptiven Statistik für die Veränderung der Wirksamkeitsparameter von <i>baseline</i> im Verlaufe der Zeit in Tabellen und Abbildungen.</p> <p><u>Treat-to-target responder-Analyse</u> Zusammenfassung der Endpunkte in einer Tabelle (Häufigkeit und Verhältnis in jeder Behandlungsgruppe, je nach Visite, wenn angemessen). Multinomiale kategorische Endpunkte wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Äquivalenztests untersucht. Binäre Endpunkte wurden über ein logistisches Regressionsmodell erfasst. Odds Ratios mit einem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert wurden erfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für primäre und zentrale sekundäre Wirksamkeitsparameter von <i>baseline</i> bis Woche 24 durchgeführt.</p> <p>ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden untersucht:</p> <p>Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Zeitspanne seit Diagnosestellung, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate.</p> <p>Signifikante Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt ($p < 0,1$) grafisch dargestellt.</p> <p>Sehr kleine Subgruppen (Teilnehmer < 28) wurden in der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. Diese wurden dennoch in der deskriptiven Statistik beschrieben.</p> <p>Zusätzlich wurde gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen die Analyse der Disposition, Demografie, Wirksamkeitsdaten (inklusive primärer Wirksamkeitsendpunkte der Subgruppenanalyse), UE und Laborwerte für Patienten ausgewählter Länder (China, Indien, Japan und Ost-Asien) erstellt.</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, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Anzahl der Studienteilnehmer</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten: Empagliflozin 10 mg-Arm: 224 Empagliflozin 25 mg-Arm: 224 Sitagliptin-Arm: 223 Placebo-Arm: 228</p> <p>b) Behandelte Patienten: Empagliflozin 10 mg-Arm: 224 Empagliflozin 25 mg-Arm: 224 Sitagliptin-Arm: 223 Placebo-Arm: 228 <i>Open-label</i>-Arm Empagliflozin 25 mg: 87</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Empagliflozin 10 mg-Arm: 224 Empagliflozin 25 mg-Arm: 224 Sitagliptin-Arm: 223 Placebo-Arm: 228 <i>Open-label</i>-Arm Empagliflozin 25 mg: 87</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2010 bis 03/2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. <i>analysis of covariance</i>); BC: <i>Body composition</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; CONSORT: <i>Consolidated statement of reporting trials</i>; CRO: <i>Contract research organisation</i>; DXA: Dual- Röntgen-Absorptiometrie (engl. <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>); eCRF: <i>Electronic case report form</i>; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>); FAS: <i>Full analysis set</i>; HbA1c: Subfraktion „c“ des Hämoglobins; HOMA: Homöostase-Index (engl. <i>homeostasis model assessment</i>) IXRS[®]: <i>Interactive voice and web response system</i>; LDL: Lipoproteine niedriger Dichte (engl. <i>low density lipoproteins</i>); LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; MMRM: <i>Mixed model for repeated measures</i>; MRT: Magnetresonanztomografie; NPG: Nüchternplasmaglukose; PG: Plasmaglukose; PPS: <i>Per protocol set</i>; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p>		

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

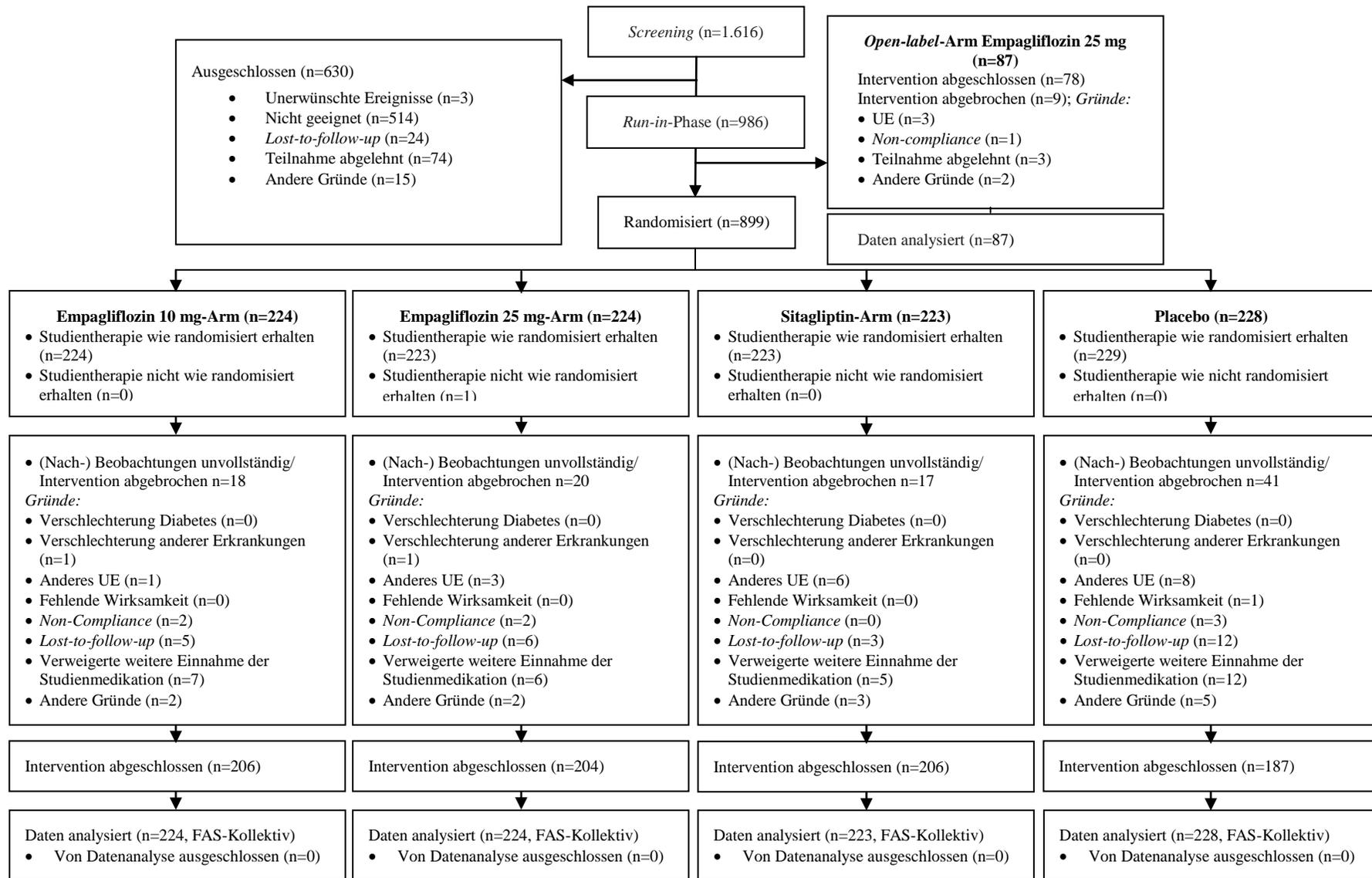


Abbildung 4-2: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie 1245.20

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.20

Studie: 1245.20

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012)	1245.20

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen dieser Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenteilung blockweise stratifiziert hinsichtlich des HbA1c-Werts beim *screening* (<8,5% vs. ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73m², milde Nierenfunktionsstörung eGFR 60-89 ml/min/1,73m², mittelschwere

filtration Nierenfunktionsstörung eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) und der geografischen Region (Asien, Europa, Nord-Amerika, Latein-Amerika) stratifiziert. Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Vierer-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern sowohl nicht-voraussehbar als auch nicht wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierung der Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Veränderungen im HbA1c****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

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

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

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

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

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

Endpunkt: MACE-4**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, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

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

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

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:
