Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen **22**
Abbildungsverzeichnis **23**
Abkürzungsverzeichnis **24**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **26**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 27
4.2 Methodik 43
4.2.1 Fragestellung 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 46
4.2.3 Informationsbeschaffung 49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 51
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 56
4.2.5.3 Meta-Analysen 62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 85
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 104
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 104
4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT 105
4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT 110
4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT 115
4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT 118

4.3.1.3.1.5 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT ... 127
4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 130
4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT ... 134
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 141
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c ... 144
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion ... 159
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung ... 163
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse ... 168
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Studienabbruch aufgrund von UE ... 183
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE ... 186
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien ... 189
4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen ... 200
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 204
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 210
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 210
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 210
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 211
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 221
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 223
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 224
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche ... 245
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 247
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 247
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 339
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 489
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 489
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 489
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 490
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 490
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 491
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 491
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 492
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 492
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 492
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 492
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 493
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 493
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 498
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 498

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 500
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 515
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 516
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 516
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 517
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 518
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 518
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 521
4.7 Referenzliste ... 523
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 530
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 538
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 542
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 553
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 653
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 702

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumpfang zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 91

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil I) 104

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil II) 104

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c 106

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 bzw. 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% bei Studienende (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) (FAS [NCF]-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderungen 111

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-23: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutdruckänderungen 115

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-26: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtrate UE 119

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MACE-3 nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von UE 127

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-36: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 130

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien 134

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-42: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 24 bzw. Woche 16 und Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-43: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23 146

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 149

Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% nach 24/104 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% nach 24 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie 1245.23 154

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für die *responder*-Analyse zur Erreichungeines HbA1c-Zielwertes <7% nach 104 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 157

Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23 165

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23 170

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23 174

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 175

Tabelle 4-60: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 181

Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 184

Tabelle 4-65: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 187

Tabelle 4-67: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23 191

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 192

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 ... 195

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 199

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus RCT 201

Tabelle 4-75: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten 206

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 212

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden ... 219

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche ... 223

Tabelle 4-79: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 225

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche ... 226

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche ... 230

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumpfang zu *baseline*) – RCT für indirekte Vergleiche ... 231

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) – RCT für indirekte Vergleiche ... 232

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region)– RCT für indirekte Vergleiche ... 233

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population)– RCT für indirekte Vergleiche ... 234

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu *baseline*)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 236

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei *baseline*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 237

Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 245

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil I) ... 247

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte (Teil II) ... 247

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 248

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c ... 249

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche ... 250

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 252

Tabelle 4-96: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT ... 253

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen für Veränderungen im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52/104 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 255

Tabelle 4-98: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen für indirekte Vergleiche für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52/104 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT 256

Tabelle 4-99: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich HbA1c <7% nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 258

Tabelle 4-100: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse HbA1c <7% (FAS [NCF]-Population) nach 52 Wochen aus RCT 259

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analysen bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 261

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) (FAS [NCF]-Population) nach 52/104 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche 262

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche 264

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 265

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 267

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche 268

Tabelle 4-107: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 270

Tabelle 4-108: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT 271

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 274

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT 275

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen aus RCT 277

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 278

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Blutdruckänderung 279

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT für indirekte Vergleiche 280

Tabelle 4-115: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche 282

Tabelle 4-116: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT 283

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 285

Tabelle 4-118: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen für indirekte Vergleiche für *responder*-Analyse SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 286

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderungen aus RCT für indirekte Vergleiche 288

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 289

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Gesamtrate UE 291

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche 292

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 296

Tabelle 4-124: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Gesamtrate UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 297

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 298

Tabelle 4-126: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 299

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 300

Tabelle 4-128: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Genitalinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 301

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der Genitalinfektionen während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 302

Tabelle 4-130: Ergebnisse aus Sensitivitäsanalysen der indirekten Vergleiche für Genitalinfektionen während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 303

Tabelle 4-131: Ergebnisse für MACE-3 während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 305

Tabelle 4-132: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT 306

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche (inklusive Sensitivitätsanalyse bei signifikanten Ergebnissen) für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche 307

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 309

Tabelle 4-135: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund von UE 310

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche 310

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 313

Tabelle 4-138: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 314

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT 315

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 316

Tabelle 4-141: Operationalisierung von SUE 317

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT für indirekte Vergleiche 317

Tabelle 4-143: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 320

Tabelle 4-144: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT 321

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 322

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 323

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Hypoglykämien 324

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche 325

Tabelle 4-149: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 327

Tabelle 4-150: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT 328

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse für bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 329

Tabelle 4-152: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen der indirekten Vergleiche für bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 330

Tabelle 4-153: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 331

Tabelle 4-154: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 332

Tabelle 4-155: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 334

Tabelle 4-156: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 335

Tabelle 4-157: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 336

Tabelle 4-158: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für schwere Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 337

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der Ergebnisse der direkten und indirekten Vergleiche für Hypoglykämien (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche 338

Tabelle 4-160: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 343

Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg) 344

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg) 347

Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 349

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 350

Tabelle 4-165: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 355

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 356

Tabelle 4-167: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 ... 359

Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28. 360

Tabelle 4-169: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 362

Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt HbA1c <7% nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20..... 364

Tabelle 4-171: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 365

Tabelle 4-172: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1..... 367

Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 369

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 369

Tabelle 4-175: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20..... 371

Tabelle 4-176: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie 1275.1..... 373

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1..... 375

Tabelle 4-178: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 376

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28..... 377

Tabelle 4-180: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 381

Tabelle 4-181: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 382

Tabelle 4-182: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 383

Tabelle 4-183: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 384

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 385

Tabelle 4-185: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 386

Tabelle 4-186: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 387

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 388

Tabelle 4-188: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 389

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 390

Tabelle 4-190: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 391

Tabelle 4-191: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 392

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 393

Tabelle 4-193: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 395

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 396

Tabelle 4-195: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 397

Tabelle 4-196: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 399

Tabelle 4-197: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 400

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 401

Tabelle 4-199: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 402

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 403

Tabelle 4-201: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 405

Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 406

Tabelle 4-203: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 408

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 409

Tabelle 4-205: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 410

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg) 411

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg) 412

Tabelle 4-208: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 413

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 414

Tabelle 4-210: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 415

Tabelle 4-211: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 416

Tabelle 4-212: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 417

Tabelle 4-213: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 418

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 419

Tabelle 4-215: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 421

Tabelle 4-216: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 422

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 423

Tabelle 4-218: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 423

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 425

Tabelle 4-220: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 427

Tabelle 4-221: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28 428

Tabelle 4-222: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20 429

Tabelle 4-4-223: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Interaktionen bei Studien für indirekte Vergleiche 431

Tabelle 4-4-224: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 435

Tabelle 4-225: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 436

Tabelle 4-226: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 438

Tabelle 4-227: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 440

Tabelle 4-228: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 441

Tabelle 4-229: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 443

Tabelle 4-230: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 445

Tabelle 4-231: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 446

Tabelle 4-232: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35

kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 447

Tabelle 4-233: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 449

Tabelle 4-234: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 450

Tabelle 4-235: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 452

Tabelle 4-236: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 454

Tabelle 4-237: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 456

Tabelle 4-238: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 457

Tabelle 4-239: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 459

Tabelle 4-240: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 460

Tabelle 4-241: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 462

Tabelle 4-242: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 463

Tabelle 4-243: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 465

Tabelle 4-244: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 466

Tabelle 4-245: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 468

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 469

Tabelle 4-247: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 470

Tabelle 4-248: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 472

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 473

Tabelle 4-250: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 474

Tabelle 4-251: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 476

Tabelle 4-252: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 477

Tabelle 4-253: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 478

Tabelle 4-254: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I 479

Tabelle 4-255: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II 480

Tabelle 4-256: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I 482

Tabelle 4-257: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II 483

Tabelle 4-4-258: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleiche - Interaktionen bei indirekten Vergleichen 487

Tabelle 4-259: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 490

Tabelle 4-260: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 490

Tabelle 4-261: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 491
Tabelle 4-262: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 492
Tabelle 4-263: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanten Endpunkten 494
Tabelle 4-264: Übersicht der Hypoglykämischen Eregnisse aus RCT für indirekte Vergleiche 497
Tabelle 4-265: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten 503
Tabelle 4-266: Zusammenfassung der Beleglage und des Ausmaß vom Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin 514
Tabelle 4-267: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 516
Tabelle 4-268: Liste der eingeschlossenen Studien 521
Tabelle 4-269: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT für indirekte Vergleiche 522
Tabelle 4-270: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 531
Tabelle 4-271: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE 532
Tabelle 4-272: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials 533
Tabelle 4-273: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews 534
Tabelle 4-274: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE 534
Tabelle 4-275: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE 536
Tabelle 4-276: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials 537
Tabelle 4-277: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews 538
Tabelle 4-278: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in ClinicalTrials.gov 539
Tabelle 4-279: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in EU-CTR ... 539
Tabelle 4-280: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in PharmNet.Bund 540
Tabelle 4-281: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 540
Tabelle 4-282: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov 541
Tabelle 4-283: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR 541
Tabelle 4-284: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund 541

Tabelle 4-285: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP 542
Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23 653
Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.28 664
Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.1 677
Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20 691
Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23 703
Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.28 716
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.1 728
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20 740

Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien 28
Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten 35
Tabelle 4-C: Einstufung des Zusatznutzens bei Endpunkten mit unterschiedlichen Effekten bei Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin 42
Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner 47
Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie 48
Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien 49
Tabelle 4-G: Definition der hypoglykämischen Ereignisse 60
Tabelle 4-H: Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene für die indirekten Vergleiche 65
Tabelle 4-I: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie 67
Tabelle 4-J: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für die Studie 1245.28 68
Tabelle 4-K: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie 142
Tabelle 4-L: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie für die indirekten Vergleiche 341

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode..... 72
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Abbildung 4-3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes 4-Wochen Intervall. 138
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT 222
Abbildung 4-5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23 663
Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT - Studie 1245.28..... 676
Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.1 690
Abbildung 4-8: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1218.20 701

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*)
BMI	*Body Mass Index*
CEC	Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event commitee)*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
DBP	Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP	Dipeptidylpeptidase
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
FAS	*Full analysis set*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	*Glucagon-like Peptide 1*
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HOMA	Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment)*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Insulinresistenz (engl. *insulin resistance*)
IS	Insulinsensitivität (engl. *insulin sensitivity)*
ITT	*Intention to treat*
IXRS	*Interactive voice and web response system*
KI	Konfidenzintervall
LADA	*Latent autoimmunity diabetes in the adult*
LOCF	*Last observation carried forward*
MACE	*Major adverse cardiovascular events*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert

MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmaglukose
OAD	Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
OC	*Observed cases*
OR	Odds Ratio
PG	Plasmaglukose
PPS	*Per-protocol set*
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized Controlled Trial*)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko/relative Risiken
SBP	Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*)
SD	Standardabweichung (engl. *standard deviation*)
SE	Standardfehler (engl. *standard error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. *sodium-glucose linked transporter 2*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TIA	Transiente ischämische Attacke
TS	*Treated set*
UE	Unerwünschtes Ereignisse/unerwünschte Ereignisse
WHO	*World Health Organization*
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 4B werden der Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)+Metformin (≥1.500 mg oder die maximal verträgliche Dosis) nachgewiesen.

Die möglichen Kombinationspartner von Empagliflozin sind in Abschnitt 4.2.1 Vergleichstherapie und Tabelle 4-D dargestellt.

Datenquellen

Zur Darstellung des Nutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen OAD liegt die 24-wöchige Placebo-kontrollierte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 1245.23 vor. Diese Studie untersuchte die beiden Dosierungen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin.

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin werden im Dossier zwei indirekte Vergleiche mit von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studien über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Studien 1275.1/1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (Studien 1275.1/1218.20) dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien 1245,23, 1245.28, 1275.1 und 1218.20 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für jeden Endpunkt ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund werden im Dossier zwei indirekte Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Studien 1275.1/1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (Studien 1275.1/1218.20) dargestellt. Eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt. Dementsprechend werden die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche nebeneinander dargestellt. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die Lage beider KI auf eine statistische Signifikanz deutet.

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin liegt die direkt vergleichende Studie 1245.28 vor. Die Fachinformation von Empagliflozin sieht initial eine Behandlung mit der Dosierung von 10 mg vor. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $\geq$60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle

benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (Boehringer Ingelheim 2014g).

Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden zusätzlich zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt (Bucher et al. 1997).

Indirekter Vergleich I

Der indirekte Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Um eine vergleichbare Studiendauer für den indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurden 52 Wochen Interimsdaten der Studie 1245.28 ausgewertet.

Indirekter Vergleich II

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

Die Aussagekraft der Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg beruht auf patientenrelevanten Endpunkten, die in RCT über Zeiträume von 24 bis 104 Wochen erhoben wurden. Die für den Nachweis herangezogenen klinischen Studien fanden im Einklang mit den deutschen Leitlinien statt. Daraus erschliesst sich, dass die Behandlung mit Empagliflozin im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts stattfand. Die Evidenz der Nachweise des Zusatznutzens von Empagliflozin beruht auf einem direkten *head-to-head*-Vergleich gegenüber der ZVT und zwei adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher. Der Nachweis des Zusatznutzens wird in folgender Weise erbracht:

- Ergebnisse des direkten Vergleichs für Empagliflozin 25 mg+Metformin basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten. Aufgrund ihrer Patientenrelevanz für Typ-2-Diabetiker sind u. a. die Veränderung des Werts der Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu *baseline*, das Auftreten von Hypoglykämien oder unerwünschten Ereignissen (UE) sowie Blutdruck- und Gewichtsänderung als wichtige Endpunkte aufgeführt

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

- Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche.

Hieraus ergibt sich der Zusatznutzen für Empagliflozin+Metformin in der Zweifachtherapie.

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

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

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

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

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

- Die Sensitivitätsanalysen zeigten keinen relevanten Unterschied der Ergebnisse zwischen 52 und 104 Wochen für die 10 mg und 25 mg Dosierung von Empagliflozin+Metformin und machen diese vergleichbar.

Die durch die gemeinsame Betrachtung der Studienergebnisse in beiden Dosierungen resultierende hohe Patientenzahl sowie die belegte Konsistenz aller Ergebnisse verbreitern die Evidenbasis und ermöglichen einen Beleg als Aussagekraft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin+Metformin wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie (1245.23) gezeigt, in der Empagliflozin in beiden Dosierungen mit Placebo jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde. Der Zusatznutzen wurde anhand einer direkt vergleichenden RCT (1245.28) und zwei indirekten Vergleichen nach

Bucher (1275.1/1245.28 und 1275.1/1218.20) gezeigt, in denen Empagliflozin jeweils in Kombination mit Metformin mit der ZVT verglichen wurde.

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

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 1245.23 eingeschlossen. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin über 24 Wochen.

In der Studie 1245.23 senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) mit Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo+Metformin (Tabelle 4-B). Die *responder*-Analyse bzgl. Erreichung eines HbA1c<7% zeigte verbesserte Raten für Empagliflozin 10 mg und 25 mg im Vergleich zu Placebo. Gleichzeitig erreichten signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin+Metformin eine Gewichtsreduktion >5% (*baseline-Body Mass Index* [BMI] >27 und <35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI ≥35 kg/m²) als Patienten mit Placebo+Metformin. Darüber hinaus erreichten nach 24 Wochen mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Studienbeginn in den Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin-Gruppen eine Reduktion des systolischen Blutdrucks (SBP)/diastolischen Blutdrucks (DBP) <140/90 mmHg als in der Placebo+Metformin-Gruppe. In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zu Placebo+Metformin auf hinsichtlich der Gesamtrate von UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen (*major adverse cardiovascular events* [MACE]-3), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Studienabbrüchen aufgrund von UE. Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen häufiger auf als bei Placebo+Metformin, die allerdings nur in der höheren Dosierung statistisch signifikant waren. Bezüglich Häufigkeit von bestätigten Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) und schweren Hypoglykämien gab es keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg oder 25 mg und Placebo in der Zweifachtherapie mit Metfomin.

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

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

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg sind in Tabelle 4-B zusammenfassend abgebildet.

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

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg und 25 mg und die Ableitung des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin sind in Tabelle 4-B zusammengefasst. Die Kategorisierung zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wird wie folgt definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b):

Erheblicher Zusatznutzen: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.“ Ein erheblicher Zusatznutzen kann damit Endpunkten, wie z.B. schweren Hypoglykämien, symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl), SUE sowie kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3) zugerechnet werden.

Beträchtlicher Zusatznutzen: „Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“ Hier sind beispielhaft Endpunkte, wie bestätigte Hypoglykämien und bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende zu nennen.

Geringer Zusatznutzen: „Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ Ein geringer Zusatznutzen kann beispielhaft für Endpunkte, wie die HbA1c-Veränderung, Auftreten von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen), Blutdruckänderung oder Gewichtsveränderung angenommen werden.

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

Kein Zusatznutzen: „Es ist kein Zusatznutzen belegt.“

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

Hinausgehend über die Klassifikation des Zusatznutzens nach Einstufung und Schweregrad der Endpunkte, wurden alle Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche gegenübergestellt. Hinsichtlich der Beleglage wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten

Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

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

Endpunkt	**Medizinischer Nutzen**	**Medizinischer Zusatznutzen**		
	Studie 1245.23 Empagliflozin 10 und 25 mg vs. Placebo (+Metformin) 24 Wochen	**Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1/1245.28** **Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1/1218.20** Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 52 Wochen	**Direkter Vergleich** **Studie 1245.28** Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) 104 Wochen	**Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT** **Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche**
Veränderung im HbA1c				
Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu *baseline*	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: 10 mg:-0,57 [-0,70; -0,43] 25 mg: -0,64 [-0,77; -0,50]	Keine statistisch signifikant höhere Reduktion: I: MWD: -0,11 [-0,34; 0,12] II: MWD: 0,01 [-0,22; 0,24]	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: -0,11 [-0,19; -0,02]	Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Signifikantes Ergebnis des direkten Vergleichs der absoluten HbA1c-Änderung bestätigt sich nicht in der *responder*-Analyse. Indirekte Vergleiche zeigen konsistent keinen signifikanten Unterschied zur ZVT.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7%	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 10 mg: 3,02 [1,98; 4,60] 25 mg: 3,10 [2,03; 4,73]	Keine statistisch signifikant unterschiedliche *responder*-Rate: I: RR: 0,98 [0,67; 1,43] II: RR: 0,82 [0,55; 1,25] OR und RD sind konsistent zum RR.	Keine statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 1,09 [0,94; 1,27] OR und RD sind konsistent zum RR.	

Gewichtsveränderung				
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*)	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 10 mg: 7,98 [2,48;25,68] 25 mg: 6,90 [2,13; 22,39]	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: I: RR: 20,32 [9,15; 45,14] II: RR: 17,59 [6,05; 51,14] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 9,50 [5,42; 16,63] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen[1] Wahrscheinlichkeit: Beleg Eine signifikant höhere *responder*-Rate kann konsistent für alle Vergleiche gezeigt werden.
Blutdruckänderung				
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 10 mg: 1,61 [1,29; 2,00] 25 mg: 1,57 [1,26; 1,96]	Keine statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: I: RR: 1,22 [0,88; 1,69] II: RR: 0,91 [0,63; 1,30] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 1,63 [1,36; 1,95] OR und RD sind konsistent zum RR.	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Die Ergebnisse des direkten Vergleichs sind nicht konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
UE				
Anteil der Patienten mit UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,97 [0,83; 1,14] 25 mg: 0,84 [0,71; 1,01]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,90 [0,77; 1,06] II: RR: 0,92 [0,78; 1,08] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,00 [0,96; 1,04] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 1,04 [0,45; 2,41] 25 mg: 1,16 [0,51; 2,62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,07 [0,53; 2,16] II: RR: 0,95 [0,45; 1,99] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,05 [0,82; 1,35] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	Statistisch signifikanter Unterschied nur in der 25 mg Dosierung: RR: 10 mg: 16,14 [0,94; 277,90] 25 mg: 20,22 [1,19; 342,82]	Statistisch signifikant höhere Rate nur für den indirekten Vergleich I: I: RR: 5,57 [2,07; 14,98] II: RR: 2,42 [0,50; 11,73] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,40 [3,25; 8,98] OR und RD sind konsistent zum RR.	Geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit dem Ergebnis des indirekten Vergleichs I und inkonsistent mit dem indirekten Vergleich II. Durch Studie 1245.28 sind der direkte und der indirekte Vergleich I jedoch nicht unabhängig.
Anteil der Patienten mit MACE-3[2]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,32 [0,01; 7,73] 25 mg: 0,32 [0,01; 7,83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RD: 0,01 [-0,00; 0,03] II: RR: 0,17 [0,01; 3,41] OR und RD sind konsistent zum RR bzw. RR und OR bei I nicht kalkulierbar.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,75 [0,35; 1,62] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,27 [0,06; 1,29] 25 mg: 0,69 [0,22; 2,13]	Statistisch signifikanter Unterschied nur für den indirekten Vergleich I: I: RR: 3,81 [1,06; 13,67] II: RR: 1,22 [0,36; 4,09] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,17 [0,75; 1,83] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Das Ergebnis des indirekten Vergleichs I ist nicht konsistent mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs und des indirekten Vergleichs II.
Anteil der Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,95 [0,34; 2,66] 25 mg: 0,69 [0,22; 2,13]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,85 [0,30; 2,42] II: RR: 0,61 [0,21; 1,76] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 1,33 [1,03; 1,72] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein Zusatznutzen[3] Wahrscheinlichkeit: Hinweis Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist nicht konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

Hypoglykämien				
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 3,80 [0,43; 33,69] 25 mg: 2,89 [0,30; 27,54]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,03 [0,01; 0,17] II: RR: 0,07 [0,01; 0,43] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,10 [0,07; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 0,95 [0,06; 15,08] 25 mg: 0,32 [0,01; 7,83]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RD: -0,14 [-0,17; -0,11] RD: -0,16 [-0,20; -0,13] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in den Empagliflozin-Gruppen, konnte kein RR und OR berechnet werden.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,09 [0,05; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl, die noch keine Fremdhilfe benötigen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 10 mg: 4,75 [0,23; 98,30] 25 mg: 2,89 [0,12; 70,50]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RD: -0,06 [-0,08; -0,04 RD: -0,08 [-0,10; -0,06] Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in den Empagliflozin-Gruppen, konnte kein RR und OR berechnet werden.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,03; 0,20] OR und RD sind konsistent zum RR.	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	Es sind keine Ereignisse aufgetreten: 10 mg: 0% vs. 0% 25 mg: 0% vs. 0%	Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen, konnten keine indirekten Vergleiche berechnet werden.	Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen, wurde kein Vergleich gezogen: 0% vs. 0,3%	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit:Hinweis Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;* MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

3: Aufgrund des Formalismus zur Festlegung ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen. Da jedoch die beiden indirekten Vergleiche sowie die übergreifenden Sicherheitsanalysen vs. Placebo keine erhöhte Rate für SUE ergaben, wird aufgrund der gesamten Ergebnislage ein Hinweis auf keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte Studie 1245.28 eingeschlossen, die Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 Wochen mit Glimepirid+Metformin vergleicht. Des Weiteren wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche wurden die drei Studien 1218.20, 1245.28 und 1275.1 eingeschlossen.

In der Studie 1245.28 senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-B). In der *responder*-Analyse zum HbA1c-Wert <7% lag der Punktschätzer zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin. Die Ergebnisse für Empagliflozin 10 mg+Metformin sind in den beiden indirekten Vergleichen konsistent mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs hinsichtlich Veränderungen im HbA1c.

Übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin konnten ihr Gewicht signifikant häufiger um >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) reduzieren als Patienten mit Glimepirid+Metformin. Gleichzeitig konnten etwa 18-20-mal so viele übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin ihr Gewicht klinisch relevant um >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) reduzieren verglichen mit Glimepirid+Metformin, wie dies beide indirekte Vergleiche konsistent zeigen.

Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei *baseline*, die Empagliflozin 25 mg+Metformin erhielten, einen SBP/DBP <140/90 mmHg als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe.

In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse.

Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe häufiger auf als bei Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Die Rate an Genitalinfektionen war auch bei einem indirekten Vergleich für Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin erhöht im Vergleich zur ZVT, wodurch diese für die Wirkstoffklasse der Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT-2)-Inhibitoren bekannte, aber gut behandelbare Nebenwirkung auch bei Empagliflozin auftritt.

In Hinblick auf Studienabbruch aufgrund von UE zeigen die beiden indirekten Vergleiche ein inkonsistentes Ergebnis. Nachdem die zusammenfassenden Sicherheitsanalysen der Zulassungsunterlagen keine erhöhte Studienabbruch-Rate aufgrund von UE zeigen, ergibt sich aus der gesamten Ergebnislage für Empagliflozin kein Effekt bezüglich der Studienabbrüche aufgrund von UE.

Unter Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden während 104 Wochen häufiger SUE beobachtet, als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin. Dieser Effekt bestätigte sich in den indirekten Vergleichen nicht. Die Effektschätzer in den indirekten Vergleichen sind

entgegen gerichtet zu Gunsten von Empagliflozin. Zudem zeigten die zusammenfassenden Sicherheitsanalysen der Zulassungsunterlagen keine erhöhte SUE-Rate für Empagliflozin.

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Dies bestätigte sich auch für den Zeitraum nach Beendigung der Titrationsphase bis zum Studienende. Besonders hervorzuheben ist die deutlich geringere Häufigkeit von symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) unter Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Schwere Hypoglykämien traten ausschließlich in der Glimepirid+Metformin-Gruppe auf. In beiden indirekten Vergleichen ist das Risiko für bestätigte Hypoglykämien für Empagliflozin 10 mg+Metformin erheblich geringer als für Glimepirid+Metformin. Dies trifft auch für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 und symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) zu. Da unter Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zur Glimepirid+Metformin-Gruppe keine schweren Hypoglykämien auftraten, konnten diesbezüglich keine indirekten Vergleiche gerechnet werden.

Fazit zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Durch die konsistenten Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Glimepirid in der *add-on*-Therapie zu Metformin konnte ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur ZVT in der Zweifachtherapie gezeigt werden.

Im Vergleich zu Glimepirid weist Empagliflozin in der Zweifachtherapie bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, MACE-3, Studienabbruch aufgrund von UE, SUE) zeigten die Ergebnisse von Empagliflozin keinen Unterschied zu Glimepirid. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt auch bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien als auch auf symptomatische (PG <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zu.
Somit weist Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid stark ausgeprägte Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie schwerwiegender Nebenwirkungen auf.
Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin folgende Zusatznutzeneinstufungen: einmal erheblicher, dreimal beträchtlicher, einmal geringer, einmal nicht quantifizierbarer und sechsmal kein Zusatznutzen sowie einmal ein geringerer Nutzen.

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

Endpunkt	**Zusatznutzen**	**Evidenzlage**
Gewichtsänderung	Beträchtlicher	Beleg
Blutdruckänderung	Geringer	Anhaltspunkt
Genitalinfektionen	Geringerer[1]	Hinweis
Bestätigte Hypoglykämien	Beträchtlicher	Beleg
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	Beträchtlicher	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)	Erheblicher	Beleg
Schwere Hypoglykämien	Nicht quantifizierbarer	Hinweis
PG: Plasmaglukose 1: In diesem Fall geringerer Nutzen.		

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

Nachdem die dieser Zusatznutzeneinstufung zugrundeliegenden randomisierten Studien der Evidenzstufe 1b in Übereinstimmung mit deutschen Leitlinien durchgeführt wurden, können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Damit stellt die Zweifachtherapie mit Empagliflozin+Metformin eine wichtige Erweiterung der Behandlungsoptionen für Typ-2-Diabetiker in Deutschland dar.

4.2 Methodik

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

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

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

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

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

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

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

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Die indirekten Vergleiche wurden für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs.

Glimepirid+Metformin über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Studien 1275.1/1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (Studien 1275.1/1218.20) über 52 Wochen dargestellt. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Dementsprechend werden die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche nebeneinander dargestellt. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die KI auf eine statistische Signifikanz hinweisen.

Sensitivitätsanalysen wurden auf Endpunktebene für die Endpunkte durchgeführt, die von zentraler Bedeutung für das Wirkprofil von Empagliflozin sind.

Für die Subgruppen Geschlecht, Altersgruppen, Diabetesdauer, *baseline*-HbA1c, Länder, Zentrum, ethnische Herkunft, *baseline*-BMI und Nierenfunktion (eGFR) wurden Subgruppenanalysen für alle untersuchten Studien (Studien 1245.23, 1245.28, 1275.1, 1218.20) sowie beide indirekte Vergleiche durchgeführt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests identifiziert. Diese werden für kontinuierliche Endpunkte aus vorliegenden Ergebnissen von Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet. Für kategoriale Variablen werden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test für Heterogenität (I^2-Statistik) berechnet. Im vorliegenden Dossier wird die I^2-Statistik lediglich zu Informationszwecken dargestellt. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen Subgruppen wird der p-Wert herangezogen. Ein p-Wert ≥0,05 und <0,20 im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert <0,05 kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. Bei einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion werden nach Subgruppen getrennte Analysen dargestellt. Falls kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Empagliflozin ist in Deutschland seit 22.05.2014 bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als Monotherapie und *add-on*-Kombinationstherapie (Boehringer Ingelheim 2014g).

Zur *add-on*-Kombinationstherapie ist Empagliflozin zugelassen in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014g).

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

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

Patientenpopulationen

Zur Darstellung des Nutzens und Nachweises des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament werden Patienten betrachtet, bei denen Ernährung und Bewegung zusammen mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens ist die Zweifachtherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament. Mögliche zugelassene und verordnungsfähige Medikamente als Kombinationspartner zu Empagliflozin sind dabei Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Inhibitoren, Glinide, *alpha*-Glukosidasehemmer, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1)-Rezeptoragonisten oder Insulin.

Die Kombination von Empagliflozin mit Insulin wird im Modul 4C dargestellt. Die Kombination mit einem Glinid, *alpha*-Glukosidasehemmer oder GLP-1-Rezeptoragonist ist aufgrund der Studienlage nicht darstellbar.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen OAD wurden vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 7 Arzneimittelnutzen-Verordung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2013-B-014) die ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a): „[…]

- „in der Zweifachtherapie mit Metformin: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid)“

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

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin werden anhand von Endpunkten aus RCT dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (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 mit Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt, bei denen ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Boehringer Ingelheim 2014g).

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

- Erwachsene Patienten mit T2DM
- Patienten, bei denen ein anderes OAD zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht

Intervention

Empagliflozin ist die zu prüfende Intervention. *„Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg“* (Boehringer Ingelheim 2014g). Die Bewertung von Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen OAD erfolgt gemäß der Fachinformation für die Dosierungen von 10 mg/Tag und 25 mg/Tag.

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

Tabelle 4-D: Zulassungskonforme Dosierungen der möglichen Kombinationspartner

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2-3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2010)
DPP-4-Inhibitoren			
Saxagliptin	1x5 mg/Tag	5 mg/Tag	(AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014)
Sitagliptin	1x100 mg/Tag	100 mg/Tag	(Merck Sharp und Dohme 2013)
Vildagliptin	2x50 mg/Tag	100 mg/Tag	(UCB Pharma 2013)
Sulfonylharnstoffe			
Glibenclamid	1,75-3,5 mg/Tag	10,5 mg/Tag	(STADApharm 2010)
Glimepirid	1 mg/Tag	6 mg/Tag	(AbZ-Pharma 2013)

Vergleichstherapie

ZVT für den Wirkstoff Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit einem anderen OAD ist die Zweifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid) bzw. Humaninsulin bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit. Zulassungskonforme Dosierungen sind in Tabelle 4-E dargestellt.

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

Tabelle 4-E: Zulassungskonforme Dosierungen der Vergleichstherapie

Wirkstoff	**Anfangsdosis**	**Maximaldosis**	**Quelle**
Metformin	2-3x500 mg/Tag	3x1.000 mg/Tag	(Merck 2010)
Sulfonylharnstoffe			
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 2013b). 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 Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Einstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können (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.

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

Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor

ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 08.07.2014. Die Recherche wurde in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE), dem Cochrane Central Register of Controlled Trials und der Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

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

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

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

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

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), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin und der ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

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

  URL: http://www.ClinicalTrials.gov/ (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

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

  URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

  URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

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

  URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 08.07.2014 [Anhang 4-B1] und am 19.05.2014 [Anhang 4-B2])

Soweit die durchsuchten Plattformen es erlauben, wurde die Suche nach Studien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Ergebnisse zur Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der

Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die unter A angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und *lost-to-follow-up*-Patienten) in der Auswertung <5% betrug (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“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[2] 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-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

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

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

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 Anteile.

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

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin soll gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a des SGB anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte

erfolgen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in §3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- 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 Gesundheitszustands abbilden abbilden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 2013b; 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% bei Studienende
- Gewichtsveränderung im Vergleich zu *baseline*
  - Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² zu *baseline*) bzw. >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² zu *baseline*) im Vergleich zu *baseline*
- Blutdruckänderung
  - SBP/DBP <140/90 mmHg (für Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)

Verlängerung des Überlebens

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

Verringerung von Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE

    - Anteil der Patienten mit UE
    - Anteil der Patienten mit UE von besonderer Bedeutung
        - Harnwegsinfektionen
        - Genitalinfektionen
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtrate SUE
- Hypoglykämien
    - Bestätigte Hypoglykämien
    - Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 24, 52 und 104
    - 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 mittels Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance* [ANCOVA]) eine adj. Mittelwertdifferenz (MWD) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für dichotome Variablen werden Anzahl und Prozent berichtet. Der Vergleich zwischen den Gruppen wird anhand der relativen Risiken (RR), durch logistische Regression berechnete adjustierte Odds Ratio (OR) und Risikodifferenzen (RD) sowie den zugehörigen 95%-KI beschrieben. Sofern in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, werden die RR berechnet, indem zu jedem Anteil der Patienten pro Behandlungsgruppe 0,5 hinzu addiert wird.

Abgesehen vom HbA1c-Wert und Blutdruckänderungen wurden alle gelisteten Endpunkte in mehreren IQWiG-Abschlussberichten als patientenrelevant definiert (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. 2013b). Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Reduktion des HbA1c-Werts sowie die Kontrolle des Gewichts und des Blutdrucks als patientenrelevant einzustufen. Im nachfolgenden wird die Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen begründet.

<u>Hypoglykämien</u>

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

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

Tabelle 4-G: Definition der hypoglykämischen Ereignisse

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

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

Gewichtsveränderung

Zunahmen des Körpergewichts bzw. des BMI treten bei einer Behandlung mit Insulin oder die Insulinsekretion fördernden Medikamenten auf (Russell-Jones und Khan 2007) und werden aufgrund dessen durch das IQWiG als UE eingestuft und akzeptiert (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 Blutzuckerkontrolle und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie beispielsweise koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (Bundesärztekammer et al. 2013b; Matthaei et al. 2009b). Dabei wird in der NVL für Patienten mit einem BMI >27 kg/m² und <35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von ca. 5% als Ziel gefordert, bei Patienten mit einem BMI ≥35 kg/m² eine von >10%. Eine Gewichtsreduktion um die angegebenen 5% bzw. 10% gilt in der NVL als therapeutisch relevante Zielgröße (Bundesärztekammer et al. 2013b).

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

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

Blutdruckänderungen

Die Senkung des Blutdrucks ist ein wesentliches Therapieziel, da diese die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert (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 vornehmlich älteren Typ-2-Diabetiker gleichzeitig wegen Hypertonie behandelt wird. Nach Auswertungen des deutschen Diabetesregisters DiaRegis liegt in Deutschland bei über 80% der Patienten ein Bluthochdruck vor (Bramlage et al. 2010).

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einer Analyse der PMV Forschungsgruppe basierend auf der Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen mit inzidenten Diabetikern zwischen den Jahren 2002 und 2003, die nach der Diagnosestellung für sieben Jahre untersucht worden sind. Ein Bluthochdruck wurde dort bei 76,7% der 3.982 neu diagnostizierten Patienten mit T2DM nach dem ersten Behandlungsjahr beobachtet (PMV Forschungsgruppe 2013). Daten aus einer von Boehringer Ingelheim in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem T2DM seit mehr als einem Jahr wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß Diagnose des Hausarztes) bei 83% der Patienten gestellt, davon wurden 98% antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2011). Trotz der vielfältigen therapeutischen Optionen können bei etwa 75% der Diabetiker die in den Leitlinien formulierten Therapieziele nicht erreicht werden (Ott et al. 2009). Die NVL empfiehlt bei Diabetikern einen SBP/DBP <140/80 mmHg anzustreben (Bundesärztekammer et al. 2013b). Langzeitstudien haben gezeigt, dass eine konsequente Blutdruckkontrolle bei Diabetikern von allen pharmakologischen Interventionen die ausgeprägteste und nachhaltigste Wirkung im Sinne der Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen erzielt (Hagen et al. 2011). Als Standardzielwerte für den Blutdruck gelten allgemein Werte von SBP <140 und DBP <90 (Deutsche Hochdruckliga 2011). In diesem Dossier werden entsprechend den Standardzielwerten der Deutschen Hochdruckliga Blutdruckzielwerte von SBP/DBP <140/90 gewählt. 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. 2013b). Zur Darstellung des Effektes auf wesentliche mikro- und makrovaskuläre Ereignisse werden die zu MACE-3 zusammengefassten Ereignisraten von kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und 4.3.2.1.3.1.4 beschrieben. Die Einstufung der Ereignisse wurde von dem verblindeten Komitee für klinische Ereignisse (engl. *clinical event committee* [CEC])-Board vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsparameter UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels und unmittelbar patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und geben direkt Aufschluss über die Nebenwirkungen, die durch die Behandlung mit einem Arzneimittel entstehen. Diese Sicherheitsendpunkte sind somit patientenrelevant. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieser Endpunkte ist in den jeweiligen Kapiteln von Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3 beschrieben. UE von besonderem Interesse für die Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren sind Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und die zu MACE-3 zusammengefassten kardiovaskulären Ereignisse.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund werden im Dossier zwei indirekte Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Studien 1275.1/1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (Studien 1275.1/1218.20) dargestellt. Eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt. Dementsprechend werden die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche nebeneinander dargestellt. Ein konsistenter Effekt liegt dann vor, wenn gleichgerichtete Effektschätzer vorliegen und die Lage beider KI auf eine statistische Signifikanz deutet.

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

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ eingestuft.

Darstellung des medizinischen Nutzens

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wird nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Nutzens von Empagliflozin keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet werden.

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg

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

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg

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

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial für jeden Endpunkt in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ eingestuft. Darüber hinaus werden für die kontinuierlich gemessenen Endpunkte Veränderung im HbA1c, Gewichtsveränderung und Blutdruckänderung *responder*-Analysen mit Zielwerten-Werten dargestellt, die den Empfehlungen aktueller Leitlinien entsprechen (Bundesärztekammer et al. 2013b; Deutsche Hochdruckliga 2011). Sensitivitätsanalysen werden nur für Endpunkte durchgeführt, die aus Sicht von Boehringer Ingelheim von zentraler Bedeutung für das Wirkprofil von Empagliflozin sind.

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin steht keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Aus diesem Grund werden im Dossier zwei indirekte Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg+Metformin (Studien 1275.1/1245.28) und Linagliptin 5 mg+Metformin (Studien 1275.1/1218.20) dargestellt. Die

primäre Analyse vergleicht dabei jeweils 52 Wochen-Daten der Studien. Um die Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs der Empagliflozin 25 mg-Dosierung vergleichen zu können, werden die indirekten Vergleiche als Sensitivitätsanalyse mit 104 Wochen-Daten der Studien 1218.20 und 1245.28 für ausgewählte Endpunkte wie Veränderung im HbA1c, *responder*-Analyse der Gewichtsveränderung, *responder*-Analyse der Blutdruckänderung, Genitalinfektionen und bestätigte Hypoglykämien durchgeführt (Tabelle 4-H). Dadurch können die Effekte von Empagliflozin in der Zweifachtherapie sowohl über 52 Wochen als auch über 104 Wochen gezeigt werden. Die Auswahl der Endpunkte für die Sensitivitätsanalysen basiert auf dem Wirkprofil von Empagliflozin.

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

Vergleich	**Hauptanalyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Indirekter Vergleich I	Studie 1275.1 52 Wochen vs. Studie 1245.28 52 Wochen für alle Endpunkte	Studie 1275.1 52 Wochen vs. Studie 1245.28 104 Wochen für die Endpunkte: • Veränderung im HbA1c • *Responder*-Analyse der Gewichtsveränderung • *Responder*-Analyse der Blutdruckänderung • Genitalinfektionen • Bestätigte Hypoglykämien
Indirekter Vergleich II	Studie 1275.1 52 Wochen vs. Studie 1218.20 52 Wochen für alle Endpunkte	Studie 1275.1 52 Wochen vs. Studie 1218.20 104 Wochen für die Endpunkte: • Veränderung im HbA1c • *Responder*-Analyse der Gewichtsveränderung • *Responder*-Analyse der Blutdruckänderung • Genitalinfektionen • Bestätigte Hypoglykämien
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins		

Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg

Eine Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene wird nicht durchgeführt, da nur ein direkter Vergleich für 52 Wochen und 104 Wochen durch die Studie 1245.28 vorliegt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

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

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

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

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

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

bid: zweimal täglich (latein: *bis in die*); BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, HOMA: Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment)*; IR: Insulin-Resistenz; IS: Insulin-Sekretion

[1]Subgruppenanalysen nach Blutdruck-Kontrolle und Hypertonie in Vorgeschichte nur für die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck präspezifiziert

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

Ein p-Wert ≥0,05 und <0,20 im Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen. Bei einem p-Wert <0,05 kann von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Falls kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Für indirekte Vergleiche werden die p-Werte der Interaktionstests der Einzelstudien nebeneinander dargestellt. Falls bei beiden Studien ein Hinweis oder in mindestens einer Studie ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung bei dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird eine nach Subgruppen getrennte Analyse der indirekten Vergleiche präsentiert.

Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers mit stark abweichenden Effekten in den einzelnen Subgruppen führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit des Gesamteffektes der Zusatznutzenaussage.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“ [9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“ [10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“ [11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

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

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

---

[8] Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.
[9] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[10] Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.
[11] Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.
[12] B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

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

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

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

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin liegt die direkt vergleichende Studie 1245.28 vor. Die Fachinformation von Empagliflozin sieht initial eine Behandlung mit der Dosierung von 10 mg vor. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (Boehringer Ingelheim 2014g).

Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskaft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden zusätzlich zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt (Bucher et al. 1997).

Indirekter Vergleich I

Der indirekte Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Um eine vergleichbare Studiendauer für den indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurden 52 Wochen Interimsdaten der Studie 1245.28 ausgewertet.

Indirekter Vergleich II

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

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

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

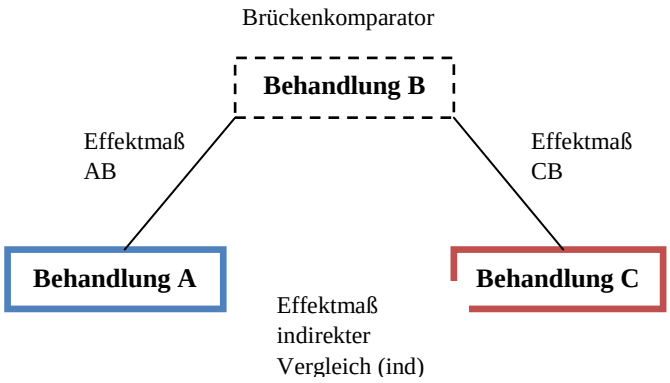


Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode.

RR:

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

OR:

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

RD:

- $RD_{ind} = RD_{AB} - RD_{BC}$
- $Var(RD_{ind}) = Var(RD_{AB}) + Var(RD_{CB})$

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

MWD wurden wie RD behandelt.

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

Diese Vorgehensweise entspricht den Allgemeinen Methoden des IQWiG für adjustierte indirekte Vergleiche (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Gemäß IQWiG-Methoden muss bei indirekten Vergleichen eine ausreichende Konsistenz der in den einzelnen Studien geschätzten Effekte gegeben sein. Darüber hinaus ist eine wesentliche Voraussetzung, dass der indirekte Vergleich auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf z. B. einzelne Endpunkte.

Um die Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs von Empagliflozin 25 mg+Metformin vergleichen zu können und um eine Darstellung des Zusatznutzens über einen längeren Zeitraum von 104 Wochen zu ermöglichen, werden die indirekten Vergleiche zusätzlich als Sensitivitätsanalyse mit 104 Wochen-Daten der Studien 1218.20 und 1245.28 durchgeführt (Tabelle 4-H). Anschließend werden alle Ergebnisse des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche in einer Tabelle nebeneinander gestellt.

Boehringer Ingelheim interpretiert die beiden indirekten Vergleiche für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin als gleichwertig zum direkten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin. Hinsichtlich der Beleglage wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg 25 mg *open-label* Sitagliptin *qd* 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.22	nein	geplant	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 25 mg Sitagliptin *qd* 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg 25 mg *open-label* Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg ±Metformin Sitagliptin *qd* 100 mg *open-label* Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin *qd* 1000-2000 mg *open-label*
1245.25	nein	laufend	>52 Wochen bis erforderliche	Empagliflozin *qd* 10 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			Anzahl von kardio-vaskulären Ereignissen erreicht ist	25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (208 Wochen) laufend	104 Wochen+104 Wochen *extension*	Empagliflozin *qd* 25 mg Glimepirid *qd* 1-4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	geplant	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	nein	abgeschlossen	76 Wochen *extension*	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Sitaglitpin *qd* 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin ±Sulfonylharnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd*

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zur vorbestehenden Therapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen+40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin *qd* 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo *qd* 40 Wochen: Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin *qd* 25 mg Hydrochlorothiazid *qd* 25 mg Torasemid *qd* 5 mg *Open-label*, jeweils allein und in Kombinationen als *cross-over*
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin qd 10 mg 25 mg Placebo qd Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Therapie
1245.49	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen Injektionen Insulin ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin *qd* 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Linagliptin *qd* 5 mg Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin
1275.9	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo jeweils+Linagliptin *qd* 5 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin qd 5 mg

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				eingestellt waren
1275.10	nein	laufend	24 Wochen	Linagliptin *qd* 5 mg oder Placebo *qd* jeweils+ Empagliflozin 10 mg 25 mg Als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin qd 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1276.1	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin 10 mg *qd* 25 mg *qd* Metformin *bid* 500 mg 1000 mg Empagliflozin+ Metformin 5 mg+ 500/1.000 mg *bid* 12,5 mg+ 500/1.000 mg *bid* Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg *qd* 25 mg *qd* 5 mg *bid* 12,5 mg *bid* Placebo *qd* und *bid* Als Zusatztherapie zu Metformin

bid: Zweimal täglich (lat. *bis in die)*; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; *qd*: Einmal täglich (lat. *quaque die)*

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).
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie).
1245.22	Studie ist geplant.
1245.24	Kriterium E3 Vergleichsintervention nicht erfüllt (Vergleich gegen Sitagliptin).
1245.25	Studie noch nicht abgeschlossen.
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).
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.

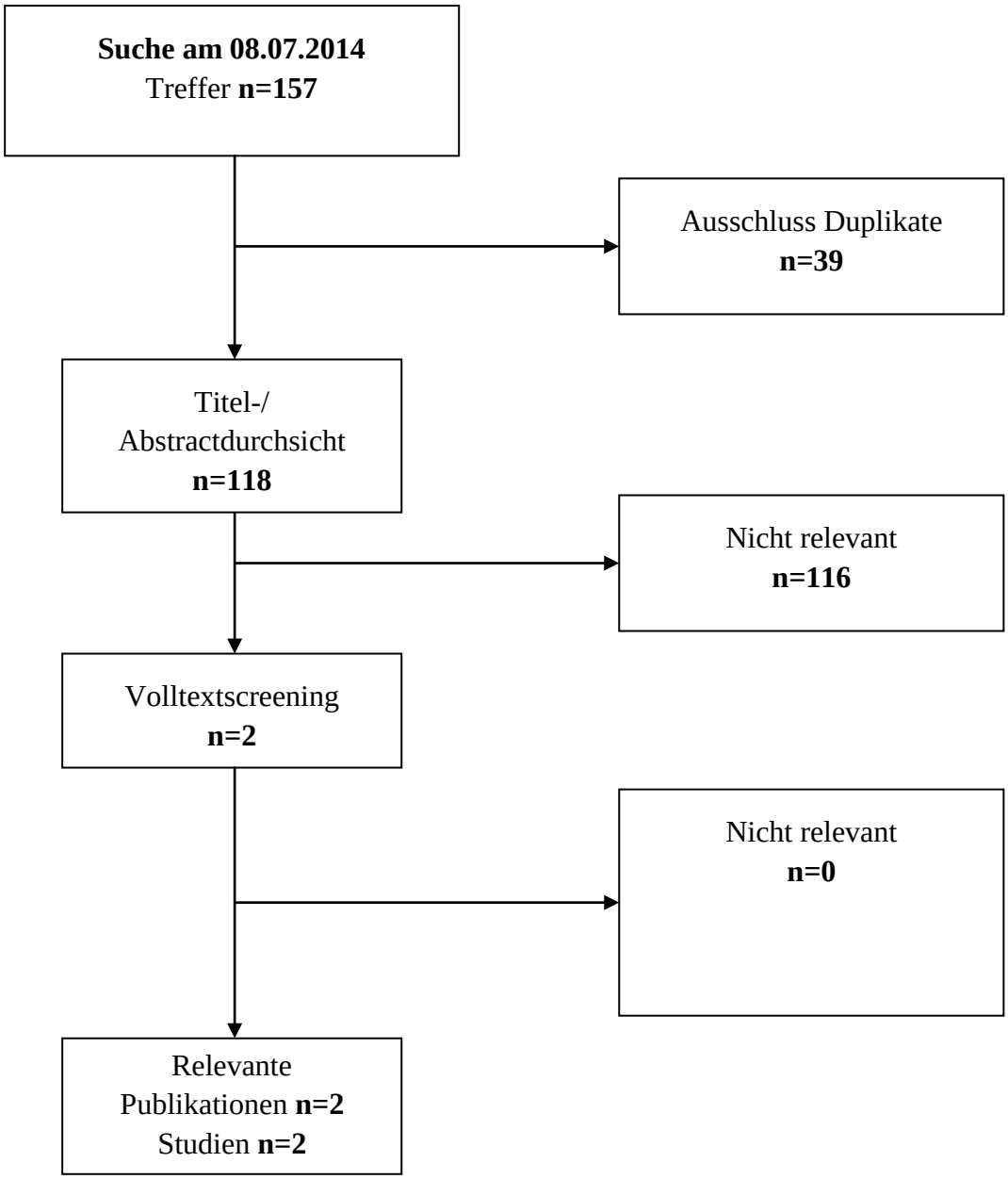


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 08.07.2014 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Empagliflozin ergab 157 Treffer, von denen 39 Treffer Duplikate waren. Die übrigen 118 Treffer wurden bis auf zwei in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die beiden im Volltext gesichteten Publikationen über die Studien 1245.23 und 1245.28 wurden als relevant erachtet (Häring et al. 2014; Ridderstrale et al. 2013).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
1245.23	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2010, 2014d) EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2010b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012b, 2012d)	ja	ja (Häring et al. 2014)
1245.28	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014c) EU Clinical Trials Register (EU Clinical Trials Register 2010a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012a)	ja	ja (Ridderstrale et al. 2013)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Studie 1245.23 ist eine Placebo-kontrollierte Studie, die Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin untersuchte; zudem untersuchte sie auch die Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, worauf im Modul 4C eingegangen wird. Gemäß Einschlusskriterium E3 Vergleichsintervention ist diese Placebo-kontrollierte Studie für die Darstellung des Zusatznutzens mit einem direkten Vergleich von

Empagliflozin+Metformin vs. der ZVT Sulfonylharnstoff+Metfomin nicht geeignet, wird aber für den medizinischen Nutzen aufgeführt, da es sich um eine Zulassungsstudie handelt.

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

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

Die Recherchen zu Tabelle 4-3 wurden am 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 zwei eingeschlossenen Studien 1245.23 und 1245.28 wurden in acht Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 84 Registereinträge.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
1245.23	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012c)	ja (Clinicaltrials.gov 2010, 2014d) (EU Clinical Trials Register 2010b) (Pharmnet.Bund 2010) (WHO ICTRP 2012b, 2012d)	ja (Häring et al. 2014)
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1245.28	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2014f)	ja (Clinicaltrials.gov 2014c) (EU Clinical Trials Register 2010a) (WHO ICTRP 2012a)	ja (Ridderstrale et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Patientenrelevante Endpunkte**
1245.23	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder Metformin mit Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.307 Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin (n=217) Empagliflozin 25 mg +Metformin (n=214) Placebo+Metformin (n=207) Dreifachtherapie: Empagliflozin 10 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=226) Empagliflozin 25 mg +Metformin +Sulfonylharnstoff (n=218) Placebo+Metformin +Sulfonylharnstoff (n=225)	*Run-in*: Zwei Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche	Multinational: 148 Zentren in 12 Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexiko, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA 07/2010 - 02/2012	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 24 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24 Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 24 UE während 24 Wochen UE von besonderer Bedeutung während 24 Wochen[1] SUE während 24 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen Hypoglykämien während 24 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 3, 4, 53						
1245.28	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit	Randomisierte Population: n=1.549 Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=769)	*Run-in*: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Studienverlängerung:	Multinational: 181 Zentren in 23 Ländern: Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien,	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 104 Patientenrelevante

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
		Metformin ±Sulfonylharnstoff	Glimepirid 1-4 mg+Metformin (n=780)	104 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, UK, USA 08/2010 - 08/2013 (104 Wochen) 08/2010 -08/2015 (208 Wochen)	sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 104 Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 104 UE während 104 Wochen UE von besonderer Bedeutung während 104 Wochen[1] SUE während 104 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE während 104 Wochen Hypoglykämien während 104 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 5, 8, 9						
BMI: *Body Mass Index;* HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* PG: Plasmaglukose ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*); 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 und MACE-3-Ereignisse.						

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

Studie	Empagliflozin	Vergleichsintervention	Vorbehandlung
Placebo-kontrolliert			
1245.23	Zweifachtherapie: Empagliflozin 10 mg *qd* oder 25 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Zweifachtherapie: Placebo *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten
Aktivkontrolliert			
1245.28	Empagliflozin 25 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1-4 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten.
qd: Einmal täglich (lat. *quaque die*)			

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

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

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

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**afroamerika-nisch**	**andere**
1245.23					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	112 (51,6)	99 (45,6)	4 (1,8)	2 (0,9)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	113 (53,1)	98 (46,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Placebo+Metformin	207	113 (54,6)	92 (44,4)	2 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	498 (65,1)	254 (33,2)	12 (1,6)	1 (0,1)
Glimepirid+Metformin	780	519 (66,5)	253 (32,4)	8 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 121					

FAS: *full analysis set*
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika**	**Asien**
1245.23					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	66 (30,4)	49 (22,6)	10 (4,6)	92 (42,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	65 (30,5)	49 (23,0)	9 (4,2)	90 (42,3)
Placebo+Metformin	207	62 (30,0)	47 (22,7)	9 (4,3)	89 (43,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 391					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	317 (41,4)	97 (12,7)	136 (17,8)	215 (28,1)
Glimepirid+Metformin	780	322 (41,3)	99 (12,7)	140 (17,9)	219 (28,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 121					

FAS: *Full analysis set*
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

FAS: *Full analysis set*
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten mit HbA1c n (%) <8,5%	Patienten mit HbA1c n (%) ≥8,5%	NPG (mg/dl) MW (SD)
1245.23					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7,94 (0,79)	160 (73,7)	57 (26,3)	154,6 (35,4)[a]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	7,86 (0,87)	165 (77,5)	48 (22,5)	149,4 (30,7)
Placebo+Metformin	207	7,90 (0,88)	157 (75,8)	50 (24,2)	156,0 (32,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 395					
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,81)	584 (76,3)	181 (23,7)	150,0 (32,0)
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,86)	589 (75,5)	191 (24,5)	149,8 (35,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 123					

FAS: *full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*)
a: N=216
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *full analysis set;* MW: Mittelwert; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*)
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set*
FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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

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

Studie 1245.23

Design

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

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

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu *baseline* zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen in der NPG, im Körpergewicht und Blutdruck. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen.

Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, und für zentrale sekundäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Ethnie, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment*, HOMA)-Insulinresistenz (engl. *insulin resistance*, IR) (nur für den primären Endpunkt), HOMA-

Insulinsekretion (engl. *insulin secretion*, IS) (nur für den primären Endpunkt) und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt).

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

Studienpopulation

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

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

Hinsichtlich demografischer Charakteristika sind alle drei Behandlungsarme mit Metformin als Hintergrundtherapie sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin / Empagliflozin 25 mg+Metformin / Placebo+Metformin bei 55,5 / 55,6 / 56,0 Jahren und 57,6% / 56,3% / 56,0% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 99,1 / 100,0 / 99,3 cm, der durchschnittliche BMI bei 29,12 / 29,72 / 28,70 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die 3 relevanten Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-10). Insgesamt hatten 31,3% / 34,7% / 31,4% der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 23,5% / 23,9% / 19,3% vor über 10 Jahren. Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 154,6 / 149,4 / 156,0 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren 7,94% / 7,86% / 7,90%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5% war in allen Behandlungsarmen am größten (73,7% / 77,5% / 75,8%) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Hypertonie in Vorgeschichte hatten 57,1% / 58,2% / 51,7% der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei *baseline* einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (51,6% / 50,7% / 48,3%). Werte unter 30 wurden in keiner der drei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden für die Auswertung einbezogen und wie folgt definiert (Boehringer Ingelheim 2012c): Das *screened set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten mit Metformin als Hintergrundtherapie (N=970). Das *randomised set* schließt alle

Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=638). Das *treated set* (TS) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=637). Dieses entspricht dem *full analysis set* (FAS) (N=637). Das FAS-*completers set* bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 161 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters±sieben Tage der letzten *on-treatment* Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten *on-treatment* Visite aufweisen (N=580). Das *per-protocol set* (PPS) bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung aufwiesen (N=580). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-*completers* äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-*completers*, welche alle PPS-Patienten umfasst, die mindestens 161 Tage der Behandlung abschlossen (N=549).

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

Studie 1245.28

Design

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

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

wöchigen Studienperiode mit Behandlung folgten ein Verlängerungszeitraum mit nochmals 104-wöchiger Behandlungsdauer und eine vierwöchige *follow-up*-Phase.

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

Die statistische Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region und Grad der Nierenfunktion. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell entweder mit ANCOVA analysiert oder anhand der logistischen Regression untersucht. Alle weiteren Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Studienpopulation

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

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

In Bezug auf demografische Charakteristika gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin / Glimepirid+Metformin bei 56,2 / 55,7 Jahren und 56,5% / 54,0% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 101,8 / 101,7 cm und der durchschnittliche BMI bei 29,95 / 30,27 kg/m^2 (Tabelle 4-7). Hinsichtlich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Am häufigsten erfolgte die Diagnose des T2DM bei den Patienten vor 1 bis 5 Jahr/en (44,6% / 43,1%). Insgesamt hatten

28,0% / 27,1% der Patienten die Diabetesdiagnose vor über 5 bis 10 Jahren erhalten und 17,1% / 17,9% vor über 10 Jahren (Tabelle 4-10). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 150,0 / 149,8 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren in beiden Behandlungsarmen 7,92%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <8,5% war in beiden Behandlungsarmen größer (76,3% / 75,5%) (Tabelle 4-11). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte mit Hypertonie hatten 62,6% / 60,4% der Patienten (Tabelle 4-12). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei *baseline* einen Wert zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (57,4% / 56,4%). Werte unter 30 wurden in keiner der zwei Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-13). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den zwei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* vergleichbar, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

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

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

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

Studie 1245.28

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

Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

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

Studie	UE von besonderem Interesse[1]	Studienabbrüche aufgrund von UE	SUE	Hypoglykämien
1245.23	ja	ja	ja	ja
1245.28	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-3-Ereignisse.				

Bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten werden die 95%-KI angegeben. Zusätzlich wurden auch p-Werte berechnet, die in den entsprechenden Anhängen zu finden sind (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014f, 2014j, 2014k).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c

Studie	Operationalisierung
1245.23	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *baseline* bis Woche 24 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. *Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Erreichung HbA1c-Zielwert <7% nach 24 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 53, 84, 85	
1245.28	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *baseline* bis Woche 104 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. *Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 47, 73, 91	

FAS: *Full analysis set*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*; NCF: *Non-completers considered failure*
1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).
2: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben bei den Visiten in Woche 0, 6, 12, 18 und 24 entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 24 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

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

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

Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 bzw. 104

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 bzw. 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		HbA1c (%) bei *baseline*	**HbA1c (%) bei Studienende**	**Änderung (%) von *baseline* bis Studienende**	**Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)**
Behandlungsgruppe	**N**	**MW (SE)**	**MW (SE)**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE) 95%-KI**
1245.23					
Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7,94 (0,05)	7,22 (0,05)	-0,70 (0,05)	-0,57 (0,07) [-0,70; -0,43]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	213	7,86 (0,06)	7,11 (0,06)	-0,77 (0,05)	-0,64 (0,07) [-0,77; -0,50]
Placebo+Metformin	207	7,90 (0,06)	7,77 (0,07)	-0,13 (0,05)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S.505					
1245.28					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,04)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 8					

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

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

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

Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% im Vergleich zu *baseline*

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

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% bei Studienende n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	199	75 (37,7)	4,72 [2,74; 8,11]	3,02 [1,98; 4,60]	0,25 [0,17; 0,33]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	191	74 (38,7)	4,67 [2,71; 8,05]	3,10 [2,03; 4,73]	0,26 [0,18; 0,35]
Placebo+Metformin	184	23 (12,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 140, 141					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	690	232 (33,6)	1,19 [0,94; 1,51]	1,09 [0,94; 1,27]	0,03 [-0,02; 0,08]
Glimepirid+Metformin	715	221 (30,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 120, 121					

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten;
FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

Studie 1245.23

Die Zweifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin resultierte in einer signifikant stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,57%; 95%-KI [-0,70; -0,43]; Empagliflozin 25 mg: -0,64%; 95%-KI [-0,77; -0,50]) (Tabelle 4-19). Das Ergebnis der signifikanten HbA1c-Senkung bestätigte sich auch in der *responder*-Analyse. Dort erreichten im Vergleich zu Placebo+Metformin signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin in der Zweifachtherapie einen HbA1c-Wert <7% (RR: Empagliflozin 10 mg: 3,02; 95%-KI [1,98; 4,60]; Empagliflozin 25 mg: 3,10; 95%-KI [2,03; 4,73]) (Tabelle 4-20).

Studie 1245.28

Bei den Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden signifikant stärkere Senkungen des HbA1c-Wertes beobachtet als in der Gruppe mit der ZVT Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]). In der *responder*-Analyse zum HbA1c-Wert <7% bei Patienten zum Studienende lag der Punktschätzer zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 1,09; 95%-KI [0,94; 1,27]) (Tabelle 4-20).

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

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

4.3.1.3.1.2 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gewichtsveränderungen

Studie	**Operationalisierung**
1245.23	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und <35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI ≥35 kg/m² bei *baseline)* nach 24 Wochen. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 409 ff.	
1245.28	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und <35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI ≥35 kg/m² bei *baseline)* nach 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 790 ff.	
BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* NCF: *Non-completer considered failure* 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

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

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
1245.23	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

Die absolute Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 24 war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt (FAS [LOCF]). Die *responder*-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 24 Wochen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, ermittelt. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (BMI >35 kg/m²)	**Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)**		
Behandlungsgruppe	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
1245.23					
Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	127	26 (20,5)	10,05 [2,95; 34,30]	7,98 [2,48;25,68]	0,18 [0,10; 0,25]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	130	23 (17,7)	7,96 [2,32; 27,32]	6,90 [2,13; 22,39]	0,15 [0,08; 0,22]
Placebo+Metformin	117	3 (2,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 411, 412					
1245.28					
Woche 104 - FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	515	116 (22,5)	12,14 [6,74; 21,87]	9,50 [5,42; 16,63]	0,20 [0,16; 0,24]
Glimepirid+Metformin	548	13 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 792, 793					

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten;

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

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

Studie 1245.23

Hinsichtlich der absoluten Veränderung im Gewicht zeigten Patienten mit Empagliflozin+Metformin von *baseline* bis Woche 24 eine signifikant höhere Gewichtsreduktion als Patienten mit Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -1,63 kg; 95%-KI [-2,11; -1,15]; Empagliflozin 25 mg: -2,01 kg; 95%-KI [-2,49; -1,53]) (Boehringer Ingelheim 2014j).

Bezüglich der *responder*-Analyse der Gewichtsveränderung konnte nach 24 Wochen mit Empagliflozin+Metformin ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo+Metformin gezeigt werden. Es konnten 20,5% der Patienten in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und 17,7% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe das Gewicht um >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) reduzieren, wohingegen es in der Placebo+Metformin-Gruppe lediglich 2,6% der Patienten waren. Die *responder*-Zielgröße wurde bei Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin signifikant häufiger erreicht (RR: Empagliflozin 10 mg: 7,98; 95%-KI [2,48; 25,68]; Empagliflozin 25 mg: 6,90; 95%-KI [2,13; 22,39]) (Tabelle 4-23).

Studie 1245.28

Hinsichtlich der absoluten Veränderung im Gewicht senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin das Gewicht von *baseline* bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -4,46 kg; 95%-KI [-4,81; -4,10]) (Boehringer Ingelheim 2014k).

Bei der *responder*-Analyse zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen ebenfalls einen signifikanten Vorteil gegenüber Glimepirid+Metformin hinsichtlich einer Gewichtsreduktion >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) (RR: 9,50; 95%-KI [5,42; 16,63]). Es erreichten 22,5% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und 2,4% der Patienten in der Glimepirid+Metformin-Gruppe dieses *responder*-Zielkriterium (Tabelle 4-23).

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

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

4.3.1.3.1.3 Blutdruckänderung – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Blutdruckänderungen

Studie	Operationalisierung
1245.23	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 24 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline.* FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 653	
1245.28	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline.* FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 1317	
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set*; H: Antihypertensive Therapie; NCF: *Non-completers considered failure*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure)* 1: FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten; FAS (NCF-H): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

Die Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 24 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß (Deutsche Hochdruckliga 2011) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 24 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. Der SBP und DBP wurde zusammen mit der Pulsrate gemessen, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und die Werte in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte 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 wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

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

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg	**Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)**		
Behandlungsgruppe	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
1245.23					
Woche 24 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	142	99 (69,7)	3,06 [1,86; 5,02]	1,61 [1,29; 2,00]	0,26 [0,15; 0,37]
Empagliflozin25 mg+Metformin	138	94 (68,1)	2,79 [1,70; 4,57]	1,57 [1,26; 1,96]	0,24 [0,13; 0,36]
Placebo+Metformin	136	59 (43,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 653, 654					
1245.28					
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	521	210 (40,3)	2,09 [1,60; 2,72]	1,63 [1,36; 1,95]	0,16 [0,10; 0,21]
Glimepirid+Metformin	538	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 1317,1318					

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set;* H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure;* SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*)

1: FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 161 Tagen (1245.23) oder 683 Tagen (1245.28) hatten;

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

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

Studie 1245.23

Insgesamt senkte Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen sowohl den SBP, als auch den DBP signifikant stärker als Placebo+Metformin (adj. MWD: SBP: Empagliflozin 10 mg: -4,1 mmHg; 95%-KI [-6,2; -2,1]; Empagliflozin 25 mg: -4,8 mmHg; 95%-KI [-6,9; -2,8]; DBP: Empagliflozin 10 mg: -2,0 mmHg; 95%-KI [-3,4; -0,6]; Empagliflozin 25 mg: -1,6 mmHg; 95%-KI [-3,0; -0,2]) (Boehringer Ingelheim 2014j).

Bei der *responder*-Analyse erreichten nach 24 Wochen 69,7% der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und 68,1% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe eine Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg. Dagegen erreichten nur 43,4% der Patienten mit SBP/DBP ≥140/90 mmHg zu *baseline* in der Placebo+Metformin-Gruppe einen SBP/DBP <140/90 mmHg. Der Effekt war zwischen den beiden Empagliflozin-Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin) vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo+Metformin liegt ein ignifikanter Unterschied vor (RR: Empagliflozin 10 mg: 1,61; 95%-KI [1,29; 2,00]; Empagliflozin 25 mg: 1,57; 95%-KI [1,26; 1,96]) (Tabelle 4-26).

Studie 1245.28

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

Der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*, die nach 104 Wochen einen SBP/DBP <140/90 mmHg erreichten, war in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Glimepirid+Metformin (RR: 1,63; 95%-KI [1,36; 1,95]) (Tabelle 4-26).

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

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

4.3.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
1245.23	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: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt sowie tödlichem Schlaganfalls), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 68, 71	
1245.28	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 104 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkts sowie tödlichem Schlaganfalls), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74, 75, 98	
MACE: *Major adverse cardiovascular event;* TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischem 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-3-Ereignisses betrachtet.

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

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

Die Studie 1245.23 war aufgrund der Dauer von 24 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

Das Verzerrungspotenzial aller im Rahmen der UE von besonderer Bedeutung dargestellten Ereignisse wird als niedrig bewertet, da alle angewendeten statistischen Methoden adäquat waren, das ITT-Prinzip umgesetzt wurde und alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung sichergestellt war.

Studie 1245.28

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischem 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-3-Ereignisses betrachtet.

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

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

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

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

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

Gesamtrate UE

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28) Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	124 (57,1)	0,94 [0,64; 1,38]	0,97 [0,83; 1,14]	-1,60 [-11,01; 7,82]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	106 (49,5)	0,69 [0,47; 1,02]	0,84 [0,71; 1,01]	-9,21 [-18,70; 0,29]
Placebo+Metformin	206	121 (58,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 1073, 1074					
1245.28					
Woche 104 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	661 (86,4)	1,01 [0,76; 1,35]	1,00 [0,96; 1,04]	0,12 [-3,30; 3,55]
Glimepirid+Metformin	780	673 (86,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2204, 2205					

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

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

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

Studie 1245.23

Die Gesamtrate für die UE waren in beiden Empagliflozin+Metformin-Gruppen (10 mg und 25 mg) sowie in der Placebo+Metformin-Gruppe etwa gleich groß (57,1%, 49,5% und 58,7%). Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Empagliflozin+Metformin-Gruppen (10 mg bzw. 25 mg) und der Placebo+Metformin-Gruppe schließen (RR: Empagliflozin 10 mg: 0,97; 95%-KI [0,83; 1,14]; Empagliflozin 25 mg: 0,84; 95%-KI [0,71; 1,01]) (Tabelle 4-29).

Studie 1245.28

In beiden Behandlungsgruppen, Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin wurden ähnlich viele UE berichtet (86,4% vs. 86,3%). Es gab keinen signifikanten Unterschied (RR: 1,00; 95%-KI [0,96; 1,04]) (Tabelle 4-29).

Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegs-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	11 (5,1)	1,07 [0,44; 2,58]	1,04 [0,45; 2,41]	0,00 [-0,04; 0,04]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	12 (5,6)	1,15 [0,48; 2,72]	1,16 [0,51; 2,62]	0,01 [-0,04; 0,05]
Placebo+Metformin	206	10 (4,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 2577, 2578					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	105 (13,7)	1,06 [0,79; 1,42]	1,05 [0,82; 1,35]	0,01 [-0,03; 0,04]
Glimepirid+Metformin	780	102 (13,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5919, 5920					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Studie 1245.23

Sowohl mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin als auch mit Placebo+Metformin wurde eine vergleichbare Zahl von Patienten mit Harnwegsinfektionen identifiziert (5,1% und 5,6% vs. 4,9%). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR: Empagliflozin 10 mg: 1,04; 95%-KI [0,45; 2,41]; Empagliflozin 25 mg: 1,16; 95%-KI [0,51; 2,62]) (Tabelle 4-30).

Studie 1245.28

Harnwegsinfektionen kamen in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und in der Glimepirid+Metformin-Gruppe gleich häufig vor (RR: 1,05; 95%-KI [0,82; 1,35]) (Tabelle 4-30).

Genitalinfektionen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genital-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	8 (3,7)	n.k.	16,14 [0,94; 277,90]	0,04 [0,01; 0,06]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	10 (4,7)	n.k.	20,22 [1,19; 342,82]	0,05 [0,02; 0,08]
Placebo+Metformin	206	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S.2579, 2580					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	90 (11,8)	6,01 [3,54; 10,19]	5,40 [3,25; 8,98]	0,10 [0,07; 0,12]
Glimepirid+Metformin	780	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5921, 5922					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

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

Studie 1245.23

Genitalinfektionen traten in beiden Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auf (Empagliflozin 10 mg: 3,7%; 25 mg: 4,7%). In der Placebo+Metformin-Gruppe wurden hingegen keine Genitalinfektionen beobachtet. Der Unterschied zwischen Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin war in der höheren Dosierung verglichen mit Placebo+Metformin signifikant erhöht (RR: Empagliflozin 10 mg: 16,14; 95%-KI [0,94; 277,90]; Empagliflozin 25 mg: 20,22; 95%-KI [1,19; 342,82]) (Tabelle 4-31).

Studie 1245.28

Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe bei 90/765 (11,8%) der Patienten während 104 Wochen auf. In der Glimepirid+Metformin-Gruppe traten bei 17/780 (2,2%) der Patienten Genitalinfektionen während 104 Wochen auf. Dabei waren die Genitalinfektionen während der gesamten Beobachtungsdauer überwiegend milder bzw. moderater Ausprägung (Empagliflozin 25 mg: 58/90 mild; 31/90 moderat; 2/90 schwer und Glimepirid: 14/17 mild; 4/17 moderat; 0/17 schwer) und führten bei den meisten Patienten

nicht zu einem Therapieabbruch (25 mg: 82/90; Glimepirid: 17/17)(Boehringer Ingelheim 2014f). Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (RR: 5,40; 95%-KI [3,25; 8,98]) (Tabelle 4-31).

MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MACE-3 nach 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28) Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	0 (0,0)	n.k.	0,32 [0,01; 7,73]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	0 (0,0)	n.k.	0,32 [0,01; 7,83]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Placebo+Metformin	206	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 2985, 2986					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	11 (1,4)	0,74 [0,34; 1,63]	0,75 [0,35; 1,62]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Glimepirid+Metformin	780	15 (1,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 6930, 6931					

KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

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

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

Studie 1245.23

In der Placebo+Metformin-Gruppe wurde während 24 Wochen ein MACE-3-Ereignis beobachtet. In den Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin-Gruppen traten keine MACE-3-Ereignisse auf. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate konnte kein Odds Ratio bestimmt und kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich MACE-3-Ereignisse festgestellt werden (RR: Empagliflozin 10 mg: 0,32; 95%-KI [0,01; 7,73]; Empagliflozin 25 mg: 0,32; 95%-KI [0,01; 7,83] (Tabelle 4-32).

Studie 1245.28

Hinsichtlich MACE-3-Ereignissen konnte während 104 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin festgestellt werden (RR: 0,75; 95%-KI [0,35; 1,62]) (Tabelle 4-32).

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

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

4.3.1.3.1.5 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
1245.23	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 24 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 60, 89	
1245.28	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 104 Wochen. TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74, 98	
TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population*:* Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch 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 1245.23	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

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

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zur Beendigung der Studienmedikationseinnahme führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	2 (0,9)	0,26 [0,06; 1,29]	0,27 [0,06; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,00]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	5 (2,3)	0,69 [0,21; 2,19]	0,69 [0,22; 2,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Placebo+Metformin	206	7 (3,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 1077, 1078					
1245.28					
Woche 104 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	39 (5,1)	1,18 [0,74; 1,89]	1,17 [0,75; 1,83]	0,01 [-0,01; 0,03]
Glimepirid+Metformin	780	34 (4,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2208, 2209					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Studie 1245.23

Unter Empagliflozin 10 mg+Metformin brachen während 24 Wochen insgesamt 0,9% der Patienten die Studie aufgrund von UE ab. In der entsprechenden Gruppe mit der höheren Empagliflozin 25 mg Dosis waren es 2,3% der Patienten. In der Gruppe mit Placebo+Metformin beendeten 3,4% der Patienten die Studie vorzeitig aufgrund von UE. Der

Unterschied war weder für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin (RR: 0,27; 95%-KI [0,06; 1,29]) noch für Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin (RR: 0,69; 95%-KI [0,22; 2,13]) signifikant (Tabelle 4-35).

Studie 1245.28

Während 104 Wochen brachen in beiden Behandlungsgruppen, Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin, vergleichbar viele Patienten die Studie aufgrund von UE ab (RR: 1,17; 95%-KI [0,75; 1,83]) (Tabelle 4-35).

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

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

4.3.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1245.23	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 24 Wochen.TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 68	
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 104 Wochen.TS-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74	
TS: *Treated set;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 24 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 104 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf

diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI] p-Wert**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	7 (3,2)	0,98 [0,34; 2,86]	0,95 [0,34; 2,66]	-0,00 [-0,04; 0,03]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	5 (2,3)	0,66 [0,21; 2,13]	0,69 [0,22; 2,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Placebo+Metformin	206	7 (3,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 1079, 1080					
1245.28					
Woche 104 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	119 (15,6)	1,40 [1,04; 1,88]	1,33 [1,03; 1,72]	0,04 [0,00; 0,07]
Glimepirid+Metformin	780	91 (11,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2210, 2211					

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

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

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

Studie 1245.23

In allen drei Studienarmen (Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin vs. Placebo+Metformin) traten während 24 Wochen vergleichbar häufig SUE auf (3,2% und 2,3% vs. 3,4%) (RR: Empagliflozin 10 mg: 0,95; 95%-KI [0,34; 2,66]; Empagliflozin 25 mg: 0,69; 95%-KI [0,22; 2,13]) (Tabelle 4-38). Auch über alle Studien gegenüber Placebo hinweg deutet sich kein negativer Effekt von Empagliflozin an (Boehringer Ingelheim 2014a).

Studie 1245.28

In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin traten während 104 Wochen etwas häufiger SUE auf als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin (15,6% vs. 11,7%) (RR: 1,33; 95%-KI [1,03; 1,72]) (Tabelle 4-38).

Die aufgetretenen SUE führten bei den Patienten meist nicht zum Studienabbruch und es wurde kein Muster hinsichtlich der Verteilung der Ereignisse festgestellt (Boehringer Ingelheim 2014f).

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

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

4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
1245.23	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 24 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 24 • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 91	
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 104 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 104 • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 48, 77	
PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.23

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1245.23 ein Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 24 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien [auch ab Woche 16], symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1245.28

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

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

Bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-41: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	4 (1,8)	3,90 [0,43; 35,34]	3,80 [0,43; 33,69]	0,01 [-0,01; 0,03]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	3 (1,4)	2,99 [0,31; 29,06]	2,89 [0,30; 27,54]	0,01 [-0,01; 0,03]
Placebo+Metformin	206	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 1737; 1738					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	19 (2,5)	0,08 [0,05; 0,13]	0,10 [0,07; 0,16]	-0,22 [-0,25; -0,19]
Glimepirid+Metformin	780	189 (24,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 3873, 3874					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Studie 1245.23

Bestätigte Hypoglykämien wurden während 24 Wochen bei den Patienten in allen untersuchten Gruppen (Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin, Placebo+Metformin) vergleichbar selten beobachtet (1,8 %, 1,4%, 0,5%). Im Vergleich zu Placebo+Metformin gab es für Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen (10 mg, 25 mg) keinen signifikanten Unterschied (RR: Empagliflozin 10 mg: 3,80; 95%-KI [0,43; 35,69]; Empagliflozin 25 mg: 2,89; 95%-KI [0,30; 27,54]) (Tabelle 4-41).

Studie 1245.28

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien (19/765) als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (189/780) (RR: 0,10; 95%-KI [0,07; 0,16]) (Tabelle 4-41).

Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 24 bzw. Woche 16 und Woche 104

Tabelle 4-42: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 24 bzw. Woche 16 und Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 16 bis 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg-+Metformin	217	1 (0,5)	0,95 [0,06; 15,22]	0,95 [0,06; 15,08]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	0 (0,0)	n.k.	0,32 [0,01; 7,83]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Placebo+Metformin	206	1 (0,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 1944					
1245.28					
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	13 (1,7)	0,08 [0,04; 0,14]	0,09 [0,05; 0,16]	-0,16 [-0,19; -0,14]
Glimepirid+Metformin	780	141 (18,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 4555, 4556					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

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

Studie 1245.23

Zwischen Woche 16 und Woche 24 wurde in der Empagliflozin-Gruppe 10 mg+Metformin sowie in der Gruppe Placebo+Metformin jeweils ein Patient mit bestätigter Hypoglykämie identifiziert. Der Vergleich mit Placebo zeigt für beide Dosierungen von Empagliflozin keinen signifikanten Unterschied (Empagliflozin 10 mg: RR 0,95, 95%-KI [0,06; 15,08]; Empagliflozin 25 mg: RR 0,32, 95%-KI [0,01; 7,83]) (Tabelle 4-42).

Studie 1245.28

Hypoglykämien traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe zwischen den Wochen 16 und 104 signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe Glimipirid+Metfomin (RR: 0,09, 95%-KI [0,05; 0,16]), obwohl die Titrationsphase in der Glimepird+Metformin-Gruppe beendet war und die Patienten auf die individuell benötigte Glimepirid-Dosis eingestellt waren. (Tabelle 4-42).

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

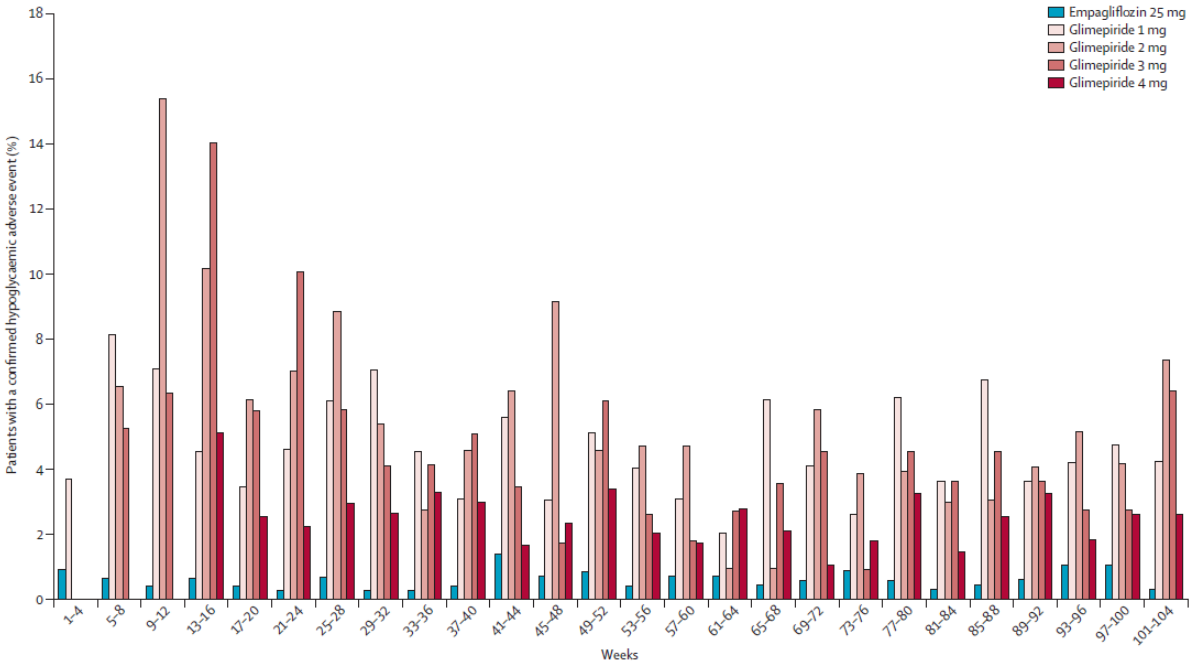


Abbildung 4-3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes 4-Wochen Intervall.

Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-43: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28) Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	2 (0,9)	-	4,75 [0,23; 98,30]	0,01 [-0,01; 0,02]
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	1 (0,5)	-	2,89 [0,12; 70,50]	0,00 [-0,01; 0,02]
Placebo+Metformin	206	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 2297, 2298					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	5 (0,7)	0,08 [0,03; 0,19]	0,08 [0,03; 0,20]	-0,07 [-0,09; -0,05]
Glimepirid+Metformin	780	63 (8,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S.5237, 5238					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Studie 1245.23

Insgesamt hatten zwei Patienten in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe während 24 Wochen eine symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl, in der Gruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin war es ein Patient und in der Placebo+Metformin-Gruppe kein Patient. Die Ereignisraten in beiden Empagliflozin-Dosierungen zeigten keine signifkanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo (RR: Empagliflozin 10 mg: 4,75; 95%-KI [0,23; 98,30]; Empagliflozin 25 mg: 2,89; 95%-KI [0,12; 70,50]) (Tabelle 4-43).

Studie 1245.28

In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin hatten fünf Patienten (0,7%) eine symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl, wohingegen in der Glimepirid+Metfomin-Gruppe mit 63 Fällen (8,1%) signifikant häufiger potenziell schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl aufgetreten sind (RR: 0,08; 95%-KI [0,03; 0,20]) (Tabelle 4-43).

Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 24 bzw. 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo (1245.23)/Glimepirid (1245.28)		
			Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.23					
Woche 24 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	217	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Placebo+Metformin	206	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012c) S. 1159					
1245.28					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Glimepirid+Metformin	780	2 (0,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 1999					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

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

Studie 1245.23

In keiner der untersuchten Gruppen (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Placebo) trat bei der Kombination mit Metformin eine schwere Hypoglykämie auf.

Studie 1245.28

Schwere Hypoglykämien traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe nicht auf. In der Glimepirid+Metformin-Gruppe traten hingegen zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie auf, bei den die Patienten auf Fremdhilfe angewiesen waren (Tabelle 4-44).

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

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

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

Die Studie 1245.28 wird zum Nachweis des Zusatznutzens der Substanz beschrieben. *A priori* waren für die Studie 1245.28 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF), sowie für zentrale sekundäre Endpunkte für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische

Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt) und Patienten mit LADA.

Um im vorliegenden Dossier die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen *post-hoc* um die Faktoren Länder und Zentrum für den primären Endpunkt sowie mit den im vorhergehenden Absatz genannten Faktoren für die übrigen Endpunkte erweitert. Eine Übersicht der dargestellten Subgruppenmerkmale ist in Tabelle 4-K dargestellt.

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

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

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

Insgesamt wurden für beide Studien 1245.23 und 1245.28 jeweils 108 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten für die Studie 1245.23 zehn Subgruppen einen Hinweis und vier Subgruppen Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes sowie für die Studie 1245.28 16 Subgruppen Hinweise und vier Subgruppen Belege. Insgesamt werden daraus keine fazitrelevanten Effektmodifikationen abgeleitet.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen ist. Die hier zur Debatte stehenden Studien 1245.23 und 1245.28 waren mit einer Fallzahl geplant worden, die sicherstellte, dass für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c, die Demonstration der Nichtunterlegenheit von Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin bzw. Glimiperid+Metformin mit einer *power* von 90% zu

erreichen war. Für die sekundären Endpunkte erfolgte keine Berechnung der *power* für den Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin bzw. Glimiperid+Metformin. Dies gilt auch für den Behandlungsvergleich innerhalb von Subgruppen.

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu bedenken, dass bei 108 Subgruppenanalysen pro Population zufällig signifikante Interaktionstests zu erwarten sind, auch wenn tatsächlich kein unterschiedlicher Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen vorliegt.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Ein Hinweis oder Beleg für Interaktion wird als quantitativ bezeichnet, wenn sich die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen lediglich in der Stärke der Ausprägung unterscheiden. Als qualitativ wird eine Interaktion bewertet, wenn die Schätzer eine unterschiedliche Effektrichtung aufweisen. Für die I^2-Statistik gelten die vom IQWiG im Methodenpapier 4.1 beschriebenen Grenzwerte für p-Werte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Ein p-Wert zwischen ≥0,05 und <0,20 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein p<0,05 liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt. Da Aussagen über den Zusatznutzen nur für Ergebnisse aus der Studie 1245.28 gemacht werden, werden Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation in der Studie 1245.23 nicht als fazitrelevant eingestuft; dennoch werden die Ergebnisse der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigt (p<0,20), detailliert in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-48). Sämtliche Subgruppenanalysen zu den Studien 1245.23 und 1245.28 befinden sich im Anhang (Boehringer Ingelheim 2014j, 2014k).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 bzw. 104

Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,7491[3]	p=0,7491[3]
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p=0,0515	p=0,0515
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,7634	p=0,7634
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,0290	p=0,0290
Länder	individuell	p=0,8650	p=0,8650
Zentrum	individuell	p=0,3992	p=0,3992
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,2164	p=0,2164
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,4811	p=0,4811
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,0157	p=0,0157
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 9, 12, 15, 18, 23, 26, 29, 32, 34			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	p=0,0641
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	p=0,0188
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	p=0,7897
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	p=0,0274
Länder	individuell	-	p=0,4375
Zentrum	individuell	-	p=0,2035
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	p=0,8091
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35 kg/m²	-	p=0,0762
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	p=0,6670

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin
	<30 ml/min/1,73 m²		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 8, 10, 12, 16, 22, 24, 26, 28, 30			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: P-Wert berechnet aus Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe mittels Kovarianzanalyse. 3: Vergleich zwischen den drei Behandlungsgruppen.			

Für die Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 ergaben sich in Studie 1245.23 zwei Belege für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) zwischen Behandlung und den Subgruppen *baseline*-HbA1c-Wert und Nierenfunktion. Für die Altersgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2).

In Studie 1245.28 ergab sich für die Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 104 ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und den Altersgruppen sowie dem *baseline*-HbA1c-Wert. Ein Hinweis auf eine Interaktion ergab sich für die Subgruppen Geschlecht und *baseline*-BMI.

Studie 1245.23

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23

			HbA1c-Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Placebo**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE) [95%-KI]**
Studie 1245.23				
Woche 24 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	56	-0,66 (0,09)	-0,44 (0,14) [-0,70; -0,17]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	57	-1,04 (0,09)	-0,81 (0,14) [-1,08; -0,54]
	Placebo+Metformin	49	-0,22 (0,10)	
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	123	-0,73 (0,06)	-0,67 (0,09) [-0,84; -0,49]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	115	-0,67 (0,06)	-0,61 (0,09) [-0,79; -0,44]
	Placebo+Metformin	122	-0,06 (0,06)	
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	32	-0,72 (0,12)	-0,45 (0,18) [-0,80; -0,11]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	36	-0,67 (0,12)	-0,41 (0,17) [-0,74; -0,07]
	Placebo+Metformin	31	-0,26 (0,13)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	-	-	-
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-
	Placebo+Metformin	-	-	-
***Baseline*-HbA1c**				
<8,5%	Empagliflozin 10 mg+Metformin	160	-0,53 (0,06)	-0,51 (0,08) [-0,67; -0,35]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	165	-0,54 (0,06)	-0,52 (0,08) [-0,68; -0,36]
	Placebo+Metformin	157	-0,02 (0,06)	
≥8,5%	Empagliflozin 10 mg+Metformin	57	-1,24 (0,10)	-0,73 (0,14) [-1,01; -0,46]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	48	-1,47 (0,11)	-0,97 (0,15) [-1,26; -0,68]
	Placebo+Metformin	50	-0,50 (0,10)	
Nierenfunktion eGFR				
≥90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	-0,64 (0,07)	-0,54 (0,10) [-0,74; -0,34]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	91	-0,90 (0,07)	-0,80 (0,10) [-1,00; -0,60]
	Placebo+Metformin	95	-0,10 (0,07)	
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	112	-0,78 (0,07)	-0,64 (0,09) [-0,83; -0,46]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	108	-0,71 (0,07)	-0,57 (0,10) [-0,76; -0,38]
	Placebo+Metformin	100	-0,13 (0,07)	
30 - <60	Empagliflozin 10 mg+Metformin	9	-0,46 (0,23)	-0,05 (0,30) [-0,65; 0,55]

			HbA1c-Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Placebo
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE) [95%-KI]**
ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	14	-0,40 (0,19)	0,01 (0,27) [-0,53; 0,54]
	Placebo+Metformin	12	-0,41 (0,20)	
<30 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	-	-	-
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-
	Placebo+Metformin	-	-	-
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 8, 11, 28				

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation considered failure*

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

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Metformin+Empagliflozin in beiden Dosierungen senkte den HbA1c-Wert in allen Altersgruppen signifikant stärker als Placebo+Metformin. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterium keine Patienten ≥75 Jahren aufgenommen, weswegen diese Subgruppe unbesetzt blieb.

Bei Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥8,5% wurde der HbA1c-Wert durch Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,73%; 95%-KI [-1,01; -0,46]; Empagliflozin 25 mg: -0,97%; 95%-KI [-1,26; -0,68]) als bei Patienten mit HbA1c <8,5% bei *baseline* (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,51%; 95%-KI [-0,67; -0,35]; Empagliflozin 25 mg: -0,52%; 95%-KI [-0,68; -0,36]). Jedoch waren alle Effektschätzer gleichgerichtet und signifikant.

Bezüglich der Nierenfunktion zeigte sich im Gegensatz zu den Gruppen mit Nierenfunktionen von eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (adj. MWD: ≥90 ml/min/1,73 m²: Empagliflozin 10 mg: -0,54%; 95%-KI [-0,74; -0,34]; Empagliflozin 25 mg: -0,80%; 95%-KI [-1,00; -0,60]; 60 - <90 ml/min/1,73 m²: Empagliflozin 10 mg: -0,64%; 95%-KI [-0,83; -0,46]; Empagliflozin 25 mg: -0,57%; 95%-KI [-0,76; -0,38]) in der Gruppe mit moderater Nierenfunktion von eGFR 30 - <60 ml/min/1,73 m² keine signifikant stärkere HbA1c-Senkung mit Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,05%; 95%-KI [-0,65; 0,55]; Empagliflozin 25 mg: 0,01%; 95%-KI [-0,53; 0,54]). Aufgrund der geringen Patientenzahlen lässt sich hieraus jedoch keine Konsequenz ableiten. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterium keine Patienten mit eGFR <30 ml/min/1,73 m² aufgenommen, weswegen diese Subgruppe unbesetzt blieb.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zur Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			HbA1c-Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE) [95%-KI]**
Studie 1245.28				
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	-0,67 (0,04)	-0,03 (0,06) [-0,15; 0,08]
	Glimepirid+Metformin	421	-0,64 (0,04)	
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	-0,64 (0,05)	-0,19 (0,07) [-0,32; -0,07]
	Glimepirid+Metformin	359	-0,44 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	-0,65 (0,06)	-0,27 (0,09) [-0,43; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	212	-0,39 (0,06)	
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	-0,70 (0,04)	-0,12 (0,06) [-0,24; 0,00]
	Glimepirid+Metformin	417	-0,58 (0,04)	
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	-0,57 (0,07)	0,14 (0,10) [-0,07; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	125	-0,71 (0,08)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	-0,56 (0,16)	0,13 (0,23) [-0,33; 0,58]
	Glimepirid+Metformin	26	-0,69 (0,17)	
***Baseline*-HbA1c**				
<8,5%	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	-0,48 (0,04)	-0,06 (0,05) [-0,16; 0,04]
	Glimepirid+Metformin	589	-0,43 (0,04)	
≥8,5%	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	-1,22 (0,07)	-0,29 (0,09) [-0,46; -0,11]
	Glimepirid+Metformin	191	-0,93 (0,06)	
***Baseline*-BMI**				
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	-0,73 (0,08)	-0,15 (0,11) [-0,37; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	112	-0,58 (0,08)	
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	-0,55 (0,05)	0,02 (0,07) [-0,12; 0,16]
	Glimepirid+Metformin	303	-0,57 (0,05)	
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	-0,71 (0,06)	-0,11 (0,08) [-0,27; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	220	-0,59 (0,06)	
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	-0,73 (0,07)	-0,30 (0,10) [-0,51; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	145	-0,42 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 8, 10, 12, 28				

			HbA1c-Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD[2] (SE)**	**MWD[2] (SE) [95%-KI]**

BMI: *Body Mass Index;* FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation considered failure;* MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler

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

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Bei der Subgruppe der Frauen wurde der HbA1c-Wert mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: -0,19%; 95%-KI [-0,32; -0,07]), als bei der Subgruppe der Männer (adj. MWD: -0,03%; 95%-KI [-0,15; 0,08]). Dies lag an der geringeren HbA1c-Senkung bei weiblichen Patienten mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: weibliche Patienten: -0,44%; männliche Patienten: -0,64%). Ein unterschiedlicher Effekt bei männlichen und weiblichen Patienten mit Empagliflozin+Metformin wurde nicht beobachtet. Das Ergebnis war bei den Frauen signifikant und bei den Männern nicht, wobei die Effektschätzer gleichgerichtet waren, weshalb keine Effektmodifikation vorliegt.

In Hinblick auf die Altersgruppen wurde der HbA1c-Wert bei Patienten unter 65 Jahren mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin während 104 Wochen stärker gesenkt (adj. MWD: <50 Jahre: -0,27%; 95%-KI [-0,43; -0,10]; 50 - <65 Jahre: -0,12%; 95%-KI [-0,24; 0,00]). Bei Patienten ≥65 Jahre (adj. MWD: 65 - <75 Jahre: 0,14%; 95%-KI [-0,07; 0,34]; ≥75 Jahre: 0,13%; 95%-KI [-0,33; 0,58]) war dies nicht der Fall. Aus diesen Daten wird auch für ältere Patienten eine Nicht-Unterlegenheit abgeleitet. Eine Effektmodifikation durch das Alter auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird deshalb nicht angenommen.

Bei Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥8,5% wurde der HbA1c-Wert durch Empagliflozin+Metformin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (-0,29; 95%-KI [-0,46; -0,11]) als bei Patienten mit HbA1c <8,5% bei *baseline* (adj. MWD: -0,06%; 95%-KI [-0,16; 0,04]). Eine Effektmodifikation durch den *baseline*-HbA1c auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus aufgrund der gleichgerichteten Effektschätzer nicht abgeleitet.

Der HbA1c-Wert wurde bei Patienten mit *baseline*-BMI ≥35 kg/m² mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD: -0,30%; 95%-KI [-0,51; -0,10]) als bei Patienten mit geringeren *baseline*-BMI-Werten (adj. MWD: <25 kg/m²: -0,15%; 95%-KI [-0,37; 0,07]; 25 - <30 kg/m²: 0,02%; 95%-KI [-0,12; 0,16]; 30 - <35 kg/m²: -0,11%; 95%-KI [-0,27; 0,05]). Der Effekt ist jedoch weitestgehend gleichgerichtet. Eine Effektmodifikation von BMI auf die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Hinsichtlich HbA1c-Änderung sind die Effektschätzer der Subgruppen mit mindestens einem Hinweis auf Interaktion überwiegend gleichgerichtet, so dass insgesamt keine Effektmodifikatoren vorliegen.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% im Vergleich zu *baseline*

Tabelle 4-48: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% nach 24/104 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5474	I^2=55,230; p=0,1350
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,6503	I^2=0,000; p=0,7390
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=2,928; p=0,3779	I^2=0,000; p=0,7421
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4214	I^2=0,000; p=0,3577
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9114	I^2=0,000; p=0,9537
Zentrum	individuell	I^2=2,137; p=0,4289	I^2=13,718; p=0,2930
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4305	I^2=0,000; p=0,7739
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=38,344; p=0,1819	I^2=34,413; p=0,2058
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4865	I^2=45,816; p=0,1579
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 152, 158, 168, 207, 234, 244,252,258, 268			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=60,415; p=0,1120
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=45,760; p=0,1368
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=33,394; p=0,2119
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=62,671; p=0,1017
Länder	individuell	-	I^2=0,673; p=0,4510
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9996
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,8959
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=7,078; p=0,3577
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,4417

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
	<30 ml/min/1,73 m²		
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 132, 138, 148, 363, 414, 424, 432, 437, 438, 448			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 24/104 Wochen ergab sich in beiden Studien kein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) ergab sich in Studie 1245.23 für die Subgruppe *baseline*-BMI in der Empagliflozin 10 mg+Metformin-Gruppe und für die Subgruppen Geschlecht und Nierenfunktion in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe. Die Hinweise auf Interaktion bestätigten sich nicht in der jeweils anderen Dosierung.

In Studie 1245.28 ergaben sich Hinweise auf Interaktionen zwischen Behandlung und den Subgruppen Geschlecht, Alter und *baseline*-HbA1c-Wert.

Studie 1245.23

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die *responder*-Analyse zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% nach 24 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie 1245.23

			Patienten mit HbA1c <7%	Behandlungseffekt vs. Placebo		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.23						
Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	116	52 (44,8)	4,63 [2,37; 9,06]	2,74 [1,70; 4,43]	0,03 [0,17; 0,04]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	106	42 (39,6)	3,46 [1,76; 6,79]	2,42 [1,48; 3,97]	0,23 [0,12; 0,35]
	Placebo+Metformin	104	17 (16,3)			
Weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	83	23 (27,7)	5,49 [2,01; 15,01]	3,70 [1,59; 8,60]	0,20 [0,09; 0,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	85	32 (37,6)	8,47 [3,16; 22,74]	5,02 [2,22; 11,36]	0,30 [0,18; 0,42]
	Placebo+Metformin	80	6 (7,5)			
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	39	13 (33,3)	1,91 [0,69; 5,30]	1,60 [0,79; 3,25]	0,13 [-0,06; 0,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	34	12 (35,3)	2,51 [0,87; 7,24]	1,69 [0,83; 3,46]	0,14 [-0,05; 0,34]
	Placebo+Metformin	48	10 (20,8)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	89	35 (39,3)	5,56 [2,34; 13,22]	3,19 [1,64; 6,20]	0,27 [0,14; 0,40]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	74	29 (39,2)	5,01 [2,08; 12,10]	3,18 [1,62; 6,24]	0,27 [0,13; 0,40]
	Placebo+Metformin	73	9 (12,3)			
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	41	17 (41,5)	16,25 [3,19; 82,81]	7,46 [1,85; 30,12]	0,36 [0,19; 0,53]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	45	17 (37,8)	10,74 [2,20; 52,36]	6,80 [1,68; 27,52]	0,32 [0,16; 0,48]
	Placebo+Metformin	36	2 (5,6)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	30	10 (33,3)	6,75 [1,15; 39,65]	4,50 [1,08; 18,74]	0,26 [0,06; 0,45]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	38	16 (42,1)	10,08 [1,71; 59,53]	5,68 [1,42; 22,70]	0,35 [0,16; 0,53]
	Placebo+Metformin	27	2 (7,4)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	88	33 (37,5)	6,68 [2,81; 15,90]	4,08 [2,00; 8,32]	0,28 [0,17; 0,40]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	80	36 (45,0)	9,16 [3,82; 21,97]	4,89 [2,42; 9,89]	0,36 [0,23; 0,48]
	Placebo+Metformin	87	8 (9,2)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	104	40 (38,5)	3,77 [1,79; 7,96]	2,36 [1,38; 4,04]	0,22 [0,10; 0,35]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	98	33 (33,7)	2,54 [1,20; 5,39]	2,07 [1,19; 3,60]	0,17 [0,05; 0,30]
	Placebo+Metformin	86	14 (16,3)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	7	2 (28,6)	5,89 [0,34;>99,99]	3,14 [0,35; 28,52]	0,19 [-0,18; 0,57]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	13	5 (38,5)	7,84 [0,66; 92,98]	4,23 [0,58; 30,99]	0,29 [-0,02; 0,61]
	Placebo+Metformin	11	1 (9,1)			
<30 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Placebo+Metformin	-	-	-	-	-

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 249-256

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non*-completers considered failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

In den Subgruppen mit mindestens einem Hinweis auf Interaktion (Geschlecht, *baseline*-BMI und Nierenfunktion) zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin+Metformin gegenüber Placebo+Metformin in Bezug auf die Erreichung eines HbA1c <7%. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion alle gleichgerichtet sind, liegt, wenn es sich nicht um eine zufallsbedingte Interaktion handelt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vor.

Im Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Placebo+Metformin wurde für weibliche Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einen HbA1c <7,0% zu erreichen (RR: 5,02; 95%-KI [2,22; 11,36]) beobachtet als in der männlichen Subgruppe (RR: 2,42; 95%-KI [1,48; 3,97]).

Bezüglich *baseline*-BMI zeigte sich, dass Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und höheren *baseline*-BMI-Kategorien vermehrt das Therapieziel von HbA1c <7% erreichten im Vergleich zu Placebo+Metformin (RR: BMI 25 - <30 kg/m²: 3,19; 95%-KI [1,64; 6,20]; BMI 30 - <35 kg/m²: 7,46; 95%-KI [1,85; 30,12]; BMI ≥35 kg/m²: 4,50; 95%-KI [1,08; 18,74]) als Patienten in der niedrigen *baseline*-BMI-Kategorie (RR: BMI <25 kg/m²: 1,60; 95%-KI [0,79; 3,25]).

In der Subgruppe der Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) erreichten deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin das Therapieziel von HbA1c <7% als mit Placebo+Metformin (RR 4,89; 95%-KI [2,42; 9,89]) als in der Gruppe mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 60 - <90 ml/min/1,73 m²) (RR: 2,07; 95%-KI [1,19; 3,60]) oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30 - <60 ml/min/1,73 m²) (RR: 4,23; 95%-KI [0,58; 30,99]). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch für Empagliflozin 10 mg+Metformin, jodoch in abgeschwächter Form (RR: eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²: 4,08; 95%-KI [2,00; 8,32]; eGFR 60 - <90 ml/min/1,73 m²: 2,36; 95%-KI [1,38; 4,04]; eGFR 30 - <60 ml/min/1,73 m²: 3,14; 95%-KI [0,35; 28,52]).

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7% ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für die *responder*-Analyse zur Erreichungeines HbA1c-Zielwertes <7% nach 104 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	388	135 (34,8)	0,96 [0,70; 1,31]	0,98 [0,81; 1,19]	-0,01 [-0,07; 0,06]
	Glimepirid+Metformin	392	139 (35,5)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	302	97 (32,1)	1,59 [1,09; 2,30]	1,27 [0,99; 1,62]	0,07 [-0,00; 0,01]
	Glimepirid+Metformin	323	82 (25,4)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	180	61 (33,9)	1,68 [1,04; 2,70]	1,41 [1,02; 1,94]	0,10 [0,01; 0,19]
	Glimepirid+Metformin	195	47 (24,1)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	355	122 (34,4)	1,17 [0,84; 1,61]	1,09 [0,88; 1,33]	0,03 [-0,04; 0,09]
	Glimepirid+Metformin	382	121 (31,7)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	132	42 (31,8)	1,01 [0,56; 1,81]	0,81 [0,58; 1,14]	-0,07 [-0,019; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	115	45 (39,1)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	23	7 (30,4)	0,75 [0,19; 2,90]	0,88 [0,38; 2,01]	-0,04 [-0,03; 0,23]
	Glimepirid+Metformin	23	8 (34,8)			
***Baseline*-HbA1c**						
<8,5 mg/dl	Empagliflozin 25 mg+Metformin	509	200 (39,3)	1,12 [0,86; 1,45]	1,03 [0,88; 1,20]	0,01 [-0,05; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	524	200 (38,2)			
≥8,5 mg/dl	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	32 (17,7)	1,80 [0,98; 3,29]	1,61 [0,96; 2,68]	0,07 [-0,00; 0,14]
	Glimepirid+Metformin	191	21 (11,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 128-137, 434-438						

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (Geschlecht, Altersgruppen und *baseline*-HbA1c) waren in Bezug auf die Erreichung eines HbA1c <7% überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei den weiblichen Patienten (RR: 1,27; 95%-KI [0,99; 1,62]). Dieser Effekt war allerdings im adjustieren OR signifikant (adj. OR 1,59; 95%-KI [1,09; 2,30]). Bei männlichen Patienten war kein signifikanter Unterschied bezüglich des Erreichens des HbA1c-Zielwertes <7% im Vergleich zu Glimepirid+Metformin festzustellen (RR: 0,98; 95%-KI [0,81; 1,19]).

Bezüglich des Alters zeigt sich nur in der Gruppe der Patienten <50 Jahren und Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikanter Effekt im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 1,41; 95%-KI [1,02; 1,94]).

Bezüglich *baseline*-HbA1c wurde in keiner Kategorie ein signifikanter Effekt von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung <7% nach 104 Wochen festgestellt. Dies bestätigt das Ergebnis der Gesamtpopulation im Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+ Metformin, welches keinen signifikanten Unterschied zur Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% ergab.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7% ableiten.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion

Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert²) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3511	I^2=0,000; p=0,4400
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,6726	I^2=0,000; p=0,7863
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8989	I^2=0,000; p=0,9404
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5604	I^2=0,000; p=0,6918
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,8894	I^2=0,000; p=0,9654
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9336	I^2=0,000; p=0,8273
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=21,809; p=0,2796	I^2=0,000; p=0,7285
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6527	I^2=0,000; p=0,5621
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7366	I^2=0,000; p=0,5095
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 423, 429, 437, 464, 491, 501, 509, 515, 525			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=35,301; p=0,2138
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,8782
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,7003
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=7,599; p=0,2982
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9926
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=48,165; p=0,1224
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=64,329; p=0,0606

Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,8834
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 804, 810, 818, 964, 1014, 1024, 1032, 1038, 1048			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ergab sich in beiden Studien kein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) ergab sich in Studie 1245.28 für die Subgruppen ethnische Herkunft und *baseline*-BMI.

Studie 1245.28

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichts-reduktion >5% bzw. >10% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]						
Ethnische Herkunft						
weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	86 (21,8)	12,92 [6,40; 26,10]	10,19 [5,20; 19,96]	0,02 [0,15; 0,24]
	Glimepirid+Metformin	421	9 (2,1)			
afro-amerika-nisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	9	1 (11,1)	0,87 [0,04; 17,22]	0,89 [0,07; 12,00]	-0,01 [-0,32; 0,29]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	110	28 (25,5)	13,53 [3,96; 46,22]	10,10 [3,16; 32,28]	0,23 [0,14; 0,32]
	Glimepirid+Metformin	119	3 (2,5)			
andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	1 (100,0)	n.k.	n.k.	n.k.
	Glimepirid+Metformin	0	0			
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Glimepirid+Metformin	-	-			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	165	45 (27,3)	8,13 [3,70; 17,88]	6,24 [3,03; 12,84]	0,23 [0,15; 0,30]
	Glimepirid+Metformin	183	8 (4,4)			
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	61 (28,5)	47,05 [11,28; >99,99]	31,36 [7,77; 126,62]	0,28 [0,21; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	220	2 (0,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	10 (7,4)	3,76 [1,01; 13,98]	3,55 [1,00; 12,64]	0,05 [0,00; 0,10]
	Glimepirid+Metformin	145	3 (2,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 812-818, 1016-1024						

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichts-reduktion >5% bzw. >10% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]

BMI: *Body Mass Index;* FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; NCF: *Non completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (ethnische Herkunft und *baseline*-BMI) waren in Bezug auf die Erreichung einer Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin war in Bezug auf die ethnische Herkunft ein deutlicher Unterschied in der Gewichtsreduktion >5% (bei BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (bei BMI >35 kg/m²) zu verzeichnen. Weiße (RR: 10,19; 95%-KI [5,20; 19,96]) und Asiaten (RR: 10,10; 95%-KI [3,16; 32,28]) wiesen im Vergleich zu Afro-Amerikanern (RR: 0,89; 95%-KI [0,07; 12,00]) ein deutlich höheres RR auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der afro-amerikanischen Gruppe ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig.

Patienten mit *baseline*-BMI 30 - <35 kg/m^2 zeigten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin vermehrt Gewichtsreduktionen >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) (RR: 31,36; 95%-KI [7,77; 126,62]), als Patienten mit *baseline*-BMI 25-<30 kg/m^2 (RR: 6,24; 95%-KI [3,03; 12,84]) und mit *baseline*-BMI >35 kg/m² (Gewichtsreduktion >10%) (RR: 3,55; 95%-KI [1,00; 12,64]). Dies liegt an der Definition der *responder*-Analyse, die für Patienten mit BMI >35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von >10% fordert. Alle Ergebnisse waren darüber hinaus hinsichtlich des *baseline*-BMI gleichgerichtet.

Insgesamt lässt sich keine Effektmodifikation für die Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ableiten.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=71,018; p=0,0632	I^2=46,102; p=0,1732
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=59,800; p=0,0585	I^2=11,818; p=0,3337
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=36,095; p=0,1956	I^2=25,220; p=0,2602
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4536	I^2=0,000; p=0,5828
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9840	I^2=0,000; p=0,9797
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9399	I^2=0,000; p=0,8477
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8161	I^2=0,000; p=0,8471
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,7564	I^2=0,000; p=0,8978
Nierenfunktion eGFR	≥90, 60 - <90. 30 - <60, <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6858	I^2=0,000; p=0,4787
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j)S. 665, 671, 681, 714, 741, 751, 759, 765, 775			
Studie 1245.28			
Woche 104 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,9371
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,9855
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,6331
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=0,000; p=0,4650
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,7070
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9954
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,7836
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=1,126; p=0,3864

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Nierenfunktion eGFR	≥90, 60 - <90. 30 - <60, <30 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,5115
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 1329, 1335, 1345, 1496, 1546, 1556, 1564, 1570, 1580			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse zur Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg nach 24 Wochen ergaben sich in Studie 1245.23 in den Subgruppen Geschlecht, Alter und Diabetesdauer Hinweise auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2).

In Studie 1245.28 ergaben sich keine Hinweise auf eine Interaktion.

Studie 1245.23

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n(%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.23						
Woche 24 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	79	60 (75,9)	4,89 [2,47; 9,70]	1,92 [1,43; 2,59]	0,36 [0,22; 0,51]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	82	58 (70,7)	3,70 [1,93; 7,12]	1,79 [1,32; 2,43]	0,31 [0,17; 0,46]
	Placebo+Metformin	81	32 (39,5)			
weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	63	39 (61,9)	1,73 [0,83; 3,65]	1,26 [0,91; 1,76]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	56	36 (64,3)	1,85 [0,86; 3,99]	1,31 [0,94; 1,83]	0,15 [-0,03; 0,33]
	Placebo+Metformin	55	27 (49,1)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	36	24 (66,7)	1,95 [0,70; 5,44]	1,33 [0,86; 2,06]	0,17 [-0,07; 0,41]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	31	22 (71,0)	2,24 [0,75; 6,66]	1,42 [0,92; 2,19]	0,21 [-0,03; 0,45]
	Placebo+Metformin	28	14 (50,0)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	76	55 (72,4)	4,23 [2,16; 8,29]	1,89 [1,39; 2,58]	0,34 [0,20; 0,49]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	74	48 (64,9)	2,98 [1,55; 5,74]	1,70 [1,23; 2,34]	0,27 [0,11; 0,42]
	Placebo+Metformin	81	31 (38,3)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	25	15 (60,0)	1,22 [0,36; 4,12]	0,99 [0,62; 1,56]	-0,01 [-0,29; 0,27]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	20 (71,4)	1,82 [0,55; 6,09]	1,17 [0,78; 1,76]	0,11 [-0,15; 0,37]
	Placebo+Metformin	23	14 (60,9)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	5	5 (100)	n.k.	9,17 [0,65; 128,53]	0,82 [0,47; 1,00]

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n(%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	5	4 (80,0)	n.k.	7,50 [0,52; 108,28]	0,65 [0,22; 1,00]
	Placebo+Metformin	4	0			
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	15	10 (66,7)	2,77 [0,44; 17,49]	1,14 [0,63; 2,08]	0,08 [-0,28; 0,45]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	10	6 (60,0)	1,25 [0,21; 7,47]	1,03 [0,51; 2,06]	0,02 [-0,40; 0,43]
	Placebo+Metformin	12	7 (58,3)			
>1-5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	47	35 (74,5)	5,03 [2,13; 11,86]	2,05 [1,39; 3,02]	0,38 [0,20; 0,56]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	44	32 (72,7)	4,72 [1,98; 11,22]	2,00 [1,35; 2,97]	0,36 [0,18; 0,55]
	Placebo+Metformin	55	20 (36,4)			
>5-10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	46	28 (60,9)	1,63 [0,71; 3,74]	1,25 [0,85; 1,82]	0,12 [-0,08; 0,32]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	49	31 (63,3)	1,80 [0,79; 4,13]	1,29 [0,90; 1,87]	0,14 [-0,06; 0,34]
	Placebo+Metformin	45	22 (48,9)			
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	34	26 (76,5)	5,20 [1,61; 16,82]	1,84 [1,10; 3,05]	0,35 [0,10; 0,59]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	35	25 (71,4)	3,81 [1,25; 11,68]	1,71 [1,02; 2,88]	0,30 [0,05; 0,55]
	Placebo+Metformin	24	10 (41,7)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 657-665, 761-774

BMI: *Body Mass Index;* DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n.k. Nicht kalkulierbar; NCF: *Non-completers considered failure;* SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*)

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;

FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23 mit einem Hinweis auf Interaktion (Alter, Geschlecht [10 mg und 25 mg] und Diabetesdauer [10 mg]) waren in Bezug auf die *responder*-Analyse zur Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg nach 24 Wochen bei unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Ein deutlich höherer Anteil männlicher als weiblicher Patienten erreichte eine Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg. Dies war sowohl bei Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: männlich: 1,92; 95%-KI [1,43; 2,59]; weiblich: 1,26; 95%-KI [0,91; 1,76]) als auch bei Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: männlich: 1,79; 95%-KI [1,32; 2,43]; weiblich: 1,31; 95%-KI [0,94; 1,83]) im Vergleich zu Placebo+Metformin zu beobachten. Das Ergebnis ist jedoch gleichgerichtet.

In Bezug auf die Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg zeigte sich bei der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin ein deutlich erhöhter Anteil in der Altersgruppe von 50 - <65 Jahren (RR: 1,89; 95%-KI [1,39; 2,58]) gegenüber Placebo+Metformin im Vergleich zu der Altersgruppe von <50 Jahren (RR: 1,33; 95%-KI [0,86; 2,06]) und der Altersgruppe von 65 - <75 Jahren (RR: 0,99; 95%-KI [0,62; 1,56]). Dies ließ sich auch bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin erkennen, jedoch weniger ausgeprägt (RR: 50 - <65 Jahre: 1,70; 95%-KI [1,23; 2,34]; <50 Jahre: 1,42; 95%-KI [0,92; 2,19]; 65 - <75 Jahre: 1,17; 95%-KI [0,78; 1,76]). Aufgrund der geringen Patientenzahlen je Gruppe sowie der Tatsache, dass alle Effektschätzer gleichgerichtet waren, lässt sich keine Effektmodifikation von Alter auf die Blutdrucksenkung ableiten.

Patienten mit einer Diabetesdauer >1-5 Jahren erreichten bei der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin deutlich öfter einen SBP/DBP <140/90 mmHg (RR: 2,05; 95%-KI [1,39; 3,02]) als Patienten mit einer Diabetesdauer <1 Jahr (RR: 1,14; 95%-KI [0,63; 2,08]) bzw. >5-10 Jahre (RR: 1,25; 95%-KI [0,85; 1,82]). Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch die höhere Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin bestätigt (RR: >1-5 Jahre: 2,00, 95%-KI [1,35; 2,97]; ≤1 Jahr: 1,03; 95%-KI [0,51; 2,06]; >5-10: 1,29; 95%-KI [0,90; 1,87]). Alle Effektschätzer waren jedoch gleichgerichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Gruppe lässt sich keine Effektmodifikation von der Diabetesdauer auf die Blutdrucksenkung ableiten.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für eine Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg nach 24 Wochen bei unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* ableiten.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Subgruppenanalyse für Gesamtrate UE

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5833	I^2=0,000; p=0,8192
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=68,127; p=0,0243	I^2=0,000; p=0,6034
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9573	I^2=0,000; p=0,9276
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,7012	I^2=0,000; p=0,5633
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,6135	I^2=0,000; p=0,8223
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9813	I^2=0,000; p=0,9879
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9545	I^2=0,000; p=0,9257
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6629	I^2=63,972; p=0,0397
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,3900	I^2=48,038; p=0,1460
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1091, 1124, 1149, 1224, 1392, 1480, 1515, 1542, 1567			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,7833
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,4852
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,5500
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=0,000; p=0,6601
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,8976
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,6717
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=0,000; p=0,6139

Nierenfunktion eGFR - MDRD	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,4975
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2222, 2255, 2280,2533, 3258, 3415, 3450, 3477, 3502			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die Gesamtrate UE ergab sich in Studie 1245.23 für Empagliflozin 10 mg+Metformin ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,05) hinsichtlich Altersgruppen. Dieser war in der höheren Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin nicht zu beobachten. In dieser Gruppe ergaben sich ein Beleg für eine Interaktion bezüglich *baseline*-BMI und ein Hinweis (Interaktions p-Wert <0,2) auf eine Interaktion bezüglich Nierenfunktion.

In Studie 1245.28 ergab sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion.

Studie 1245.23

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23

				Behandlungseffekt vs. Placebo		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit UE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.23						
Woche 24 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	56	40 (71,4)	2,57 [1,14; 5,81]	1,43 [1,03; 1,98]	0,21 [0,03; 0,40]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	58	26 (44,8)	0,85 [0,39; 1,84]	0,90 [0,60; 1,34]	-0,05 [-0,24; 0,14]
	Placebo+Metformin	48	24 (50,0)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	123	59 (48,0)	0,58 [0,35; 0,96]	0,78 [0,62; 0,98]	-0,14 [-0,26; -0,01]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	115	64 (55,7)	0,79 [0,47; 1,32]	0,91 [0,73; 1,12]	-0,06 [-0,18; 0,07]
	Placebo+Metformin	122	75 (61,5)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	32	22 (68,8)	1,47 [0,51; 4,24]	1,12 [0,78; 1,62]	0,07 [-0,16; 0,31]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	36	14 (38,9)	0,41 [0,15; 1,09]	0,64 [0,39; 1,04]	-0,22 [-0,46; 0,01]
	Placebo+Metformin	31	19 (61,3)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	6	3 (50,0)	0,29 [0,01; 6,29]	0,83 [0,29; 2,44]	-0,10 [-0,69; 0,49]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	5	2 (40,0)	0,21 [0,01; 4,31]	0,67 [0,18; 2,42]	-0,20 [-0,81; 0,41]
	Placebo+Metformin	5	3 (60,0)			
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	45	24 (53,3)	0,68 [0,30; 1,55]	0,85 [0,60; 1,20]	-0,09 [-0,29; 0,10]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	41	18 (43,9)	0,46 [0,20; 1,07]	0,70 [0,47; 1,05]	-0,19 [-0,39; 0,01]
	Placebo+Metformin	51	32 (62,7)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	55 (57,3)	0,88 [0,49; 1,60]	0,95 [0,74; 1,22]	-0,03 [-0,17; 0,12]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	81	32 (39,5)	0,43 [0,23; 0,80]	0,66 [0,48; 0,90]	-0,21 [-0,36; -0,06]
	Placebo+Metformin	83	50 (60,2)			

				Behandlungseffekt vs. Placebo		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit UE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	43	24 (55,8)	1,54 [0,65; 3,63]	1,20 [0,79; 1,82]	0,09 [-0,12; 0,30]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	51	31 (60,8)	1,77 [0,78; 4,04]	1,31 [0,89; 1,93]	0,14 [-0,06; 0,34]
	Placebo+Metformin	43	20 (46,5)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	33	21 (63,6)	0,91 [0,32; 2,60]	0,97 [0,67; 1,41]	-0,02 [-0,26; 0,22]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	41	25 (61,0)	0,81 [0,30; 2,21]	0,93 [0,65; 1,33]	-0,05 [-0,27; 0,18]
	Placebo+Metformin	29	19 (65,5)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	96	52 (54,2)	1,00 [0,56; 1,76]	1,00 [0,77; 1,30]	-0,00 [-0,14; 0,14]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	92	51 (55,4)	1,05 [0,59; 1,87]	1,02 [0,79; 1,33]	0,01 [-0,13; 0,15]
	Placebo+Metformin	94	51 (54,3)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	112	66 (58,9)	0,78 [0,44; 1,35]	0,91 [0,73; 1,12]	-0,06 [-0,19; 0,07]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	108	50 (46,3)	0,46 [0,26; 0,81]	0,71 [0,56; 0,91]	-0,19 [-0,32; -0,05]
	Placebo+Metformin	100	65 (65,0)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	9	6 (66,7)	3,69 [0,55; 24,91]	1,60 [0,71; 3,61]	0,25 [-0,17; 0,67]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	14	5 (35,7)	0,80 [0,16; 4,05]	0,86 [0,33; 2,26]	-0,06 [-0,43; 0,32]
	Placebo+Metformin	12	5 (41,7)			
<30 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 10 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Placebo+Metformin	-	-	-	-	-

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1083-1091; 1141-1149; 1509-1514

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23 mit einem Beleg (Altersgruppen, *baseline*-BMI) oder Hinweis auf Interaktion (Nierenfunktion eGFR) waren in Bezug auf die Gesamtrate UE überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Patienten <50 Jahren zeigten bei der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin ein signifikant erhöhtes Risiko für UE (RR: 1,43; 95%-KI [1,03; 1,98]) im Gegensatz zu älteren Patienten, bei denen der Effektschätzer ein geringeres Risiko und das Konfidenzintervall keinen Unterschied im Vergleich zu Placebo+Metformin zeigte (RR: 50 - <65 Jahre: 0,78; 95%-KI [0,62; 0,98]; 65 - <75 Jahre: 1,12; 95%-KI [0,78; 1,62]; ≥75 Jahre: 0,83; 95%-KI [0,29; 2,44]). Darüber hinaus wurde in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kein Unterschied zwischen den Subgruppen festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Unterschiede zufällig waren und dass kein erhöhtes Risiko für UE für Patienten <50 Jahren durch die Einnahme von Empagliflozin 10 mg+Metformin besteht.

In der Subgruppe *baseline*-BMI von 25 - <30 kg/m² traten bei Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin signifikant weniger UE auf (RR: 0,66; 95%-KI [0,48; 0,90]). Die übrigen Subgruppen zeigten keinen Unterschied zu Placebo+Metformin. Auch in der niedrigeren Dosierung Empagliflozin 10 mg+Metformin waren die Effekte konsistent nicht signifikant. Aus diesem Grund ist eine Effektmodifikation unwahrscheinlich und medizinisch nicht plausibel.

Patienten mit einer Nierenfunktion von 60 - <90 ml/min/1,73 m² zeigten bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikant geringeres Risiko für UE gegenüber Placebo+Metformin (RR: 0,71; 95%-KI [0,56; 0,91]). Dieser Effekt war weder bei Patienten mit anderen *baseline*-Nierenfunktionen, noch bei Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für Gesamtrate UE im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=59,322; p=0,1169	I^2=38,754; p=0,2013
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4888	I^2=0,000; p=0,7675
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5961	I^2=0,000; p=0,6592
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,3675	I^2=0,000; p=0,9469
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9960	I^2=0,000; p=0,9999
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9896	I^2=0,000; p=0,9984
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8946	I^2=0,000; p=0,7279
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=24,422; p=0,2648	I^2=0,000; p=0,7964
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4600	I^2=0,000; p=0,4063
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S.2591, 2606, 2621, 2678, 2752, 2788, 2805, 2818, 2833			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=33,64; p=0,2196
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=39,588; p=0,1743
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,8963
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=6;164; p=0,3019
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,7665
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,9090
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=0;000; p=0,7541
Nierenfunktion eGFR -	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,6059

MDRD	<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5933, 5948, 5963, 6198, 6473, 6532, 6549, 6562, 6577	
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität	

Für Harnwegsinfektionen ergab sich in Studie 1245.23 ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,2) mit der Subgruppe Geschlecht für die Empagliflozin 10 mg+Metformin-Dosierung.

In Studie 1245.28 ergab sich ein Hinweis auf Interaktion hinsichtlich Altersgruppen.

Studie 1245.23

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23

			Patienten mit Harnwegs-infektionen	**Behandlungseffekt vs. Placebo**		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz[3] [95%-KI]**
Studie 1245.23						
Woche 24 – TS-Population						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	0 (0)	n.k.	0,13 [0,01; 2,52]	-0,03 [-0,06; 0,01]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	1 (0,8)	0,31 [0,03; 3,03]	0,32 [0,03; 3,00]	-0,02 [-0,05; 0,02]
	Placebo+Metformin	115	3 (2,6)			
weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	11 (12,0)	1,61 [0,60; 4,37]	1,55 [0,63; 3,83]	0,04 [-0,04; 0,13]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	11 (11,8)	1,58 [0,58; 4,29]	1,54 [0,62; 3,79]	0,04 [-0,04; 0,13]
	Placebo+Metformin	91	7 (7,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 2613-2620, 2814-2817						
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.						

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23 mit einem Hinweis auf Interaktion (Geschlecht) waren in Bezug auf die Harnwegsinfektionen nicht gleichgerichtet.

Bezüglich der Harnwegsinfektionen waren in beiden Dosierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl bei Männern, als auch bei Frauen zu beobachten. Dabei lag der Effektschätzer bei den männlichen Patienten eher zu Gunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 0,13; 95%-KI [0,01; 2,52]) und bei den Frauen eher zugunsten von Placebo+Metformin (RR: 1,55; 95%-KI [0,63; 3,83]).

Da die Effekte nicht signifikant waren, lässt sich somit keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Studie 1245.28

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit Harnwegs-infektionen	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+ Metformin	197	28 (14,2)	1,13 [0,64; 2,00]	1,12 [0,68; 1,83]	0,01 [-0,05; 0,08]
	Glimepirid+ Metformin	212	27 (12,7)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+ Metformin	395	46 (11,6)	0,82 [0,54; 1,23]	0,84 [0,58; 1,20]	-0,02 [-0,07; 0,02]
	Glimepirid+ Metformin	417	58 (13,9)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+ Metformin	145	25 (17,2)	2,20 [1,03; 4,71]	1,96 [1,01; 3,82]	0,08 [0,01; 0,16]
	Glimepirid+ Metformin	125	11 (8,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+ Metformin	28	6 (21,4)	0,91 [0,25; 3,29]	0,93 [0,34; 2,52]	-0,02 [-0,24; 0,21]
	Glimepirid+ Metformin	26	6 (23,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5925-5932						

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen) waren in Bezug auf die Harnwegsinfektionen nicht gleichgerichtet.

Für Patienten 65 - <75 Jahren zeigte sich für Empagliflozin 25 mg+Metformin eine signifikant höhere Rate an Harnwegsinfektionen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 1,96; 95%-KI [1,01; 3,82]). Diese Rate war bei Patienten anderer Altersgruppen nicht unterschiedlich zu Glimepirid+Metformin.

In der Gesamtpopulation gab es zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Harnwegsinfektionen. Eine Effektmodifikation zeigte sich nur für die Altersgruppe 65 - <75 Jahre. Aufgrund unterschiedlich gerichteter Effektschätzer in den Altersklassen lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfekte im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Tabelle 4-60: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,4410	I^2=0,000; p=0,3889
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9814	I^2=0,000; p=0,5560
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9725	I^2=0,000; p=0,6730
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6178	I^2=0,000; p=0,7520
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9780	I^2=0,000; p=0,9997
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9954	I^2=0,000; p=0,9943
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=15,266; p=0,3156	I^2=6,424; p=0,3609
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8687	I^2=0,000; p=0,9759
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6972	I^2=0,000; p=0,7789
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 2600, 2611, 2630, 2725, 2778, 2797, 2812, 2823, 2842			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=10,649; p=0,2901
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=25,004; p=0,2614
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,4988
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=0,000; p=0,7070
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9867
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=5,120; p=0,3673
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=25,297; p=0,2598
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,4790

<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5942, 5953, 5972, 6423, 6541, 6552, 6556, 6567, 6586
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Bezüglich der Genitalinfektionen zeigte sich in beiden Studien (1245.23 und 1245.28) weder ein Hinweis, noch ein Beleg auf eine Interaktion.

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6494	I^2=0,000; p=0,6614
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9651	I^2=0,000; p=0,9445
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9753	I^2=0,000; p=0,9853
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6989	I^2=0,000; p=0,6407
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9748	I^2=0,000; p=0,7470
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9617	I^2=0,000; p=0,9351
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8197	I^2=0,000; p=0,8727
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 2997, 3003, 3013, 3061, 3088, 3098, 3106, 3112, 3122			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,4501
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=48,226; p=0,1221
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,5216
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=50,712; p=0,1543
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9999
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,9612
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=0,000; p=0,8017
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,8186

<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 6942, 6948, 6958, 7184, 7234, 7244, 7252, 7258, 7268
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

In der Studie 1245.23 zeigte sich weder ein Hinweis noch ein Beleg auf eine Interaktion mit Subgruppen.

In Studie 1245.28 ergaben sich zwei Hinweise auf Interaktionen beim Endpunkt MACE-3-Ereignisse mit den Subgruppen Alter und *baseline*-HbA1c.

Studie 1245.28

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit MACE-3	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	197	1 (0,5)	0,35 [0,04; 3,43]	0,36 [0,04; 3,42]	-0,01 [-0,03, 0,01]
	Glimepirid+Metformin	212	3 (1,4)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	395	8 (2,0)	2,22 [0,66; 7,49]	2,11 [0,64; 6,96]	0,01 [-0,01; 0,03]
	Glimepirid+Metformin	417	4 (1,0)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	145	1 (0,7)	0,17 [0,02; 1,40]	0,14 [0,02; 1,18]	-0,04 [-0,08; -0,00]
	Glimepirid+Metformin	125	6 (4,8)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	28	1 (3,6)	0,41 [0,03; 4,95]	0,46 [0,05; 4,82]	-0,04 [-0,16; 0,08]
	Glimepirid+Metformin	26	2 (7,7)			
***Baseline*-HbA1c**						
<8,5%	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	6 (1,0)	0,51 [0,19; 1,37]	0,50 [0,19; 1,34]	-0,01 [-0,02; 0,00]
	Glimepirid+Metformin	589	12 (2,0)			
≥8,5%	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	5 (2,8)	1,80 [0,42; 7,66]	1,76 [0,43; 7,25]	0,01 [-0,02; 0,04]
	Glimepirid+Metformin	191	3 (1,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 6934-6941, 6944-6947						

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* TS: *Treated set*

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (Altersgruppen, *baseline*-HbA1c) waren in Bezug auf die MACE-3-Ereignisse nicht gleichgerichtet.

Bezüglich MACE-3-Ereignisse lag der Effektschätzer in allen Altersgruppen, bis auf der Gruppe der 50 - <65-Jährigen (RR: 2,11; 95%-KI [0,64; 6,96]) zugunsten von Empagliflozin

25 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin. Jedoch war keiner der Effektschätzer signifikant.

Das Auftreten von MACE-3 war bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin versus Glimepirid+Metformin für Patienten mit einem *baseline*-HbA1c <8,5% seltener (RR: 0,50; 95%-KI [0,19; 1,34]) als für Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥8,5% (RR: 1,76; 95%-KI [0,43; 7,25]), was allerdings statistisch nicht signifikant war.

Da die Effekte nicht signifikant waren, lässt sich somit insgesamt keine Effektmodifikation für MACE-3-Ereignisse ableiten.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Studienabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-63: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6050	I^2=0,000; p=0,6936
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4555	I^2=0,000; p=0,8288
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,7020	I^2=0,000; p=0,2583
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9545	I^2=0,000; p=0,7409
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9996	I^2=0,000; p=0,9971
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9881	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9835	I^2=0,000; p=0,7397
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8826	I^2=0,000; p=0,8811
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9813	I^2=0,000; p=0,5291
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1109, 1134, 1167, 1318, 1444, 1494, 1529, 1552, 1585			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,5705
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=22,430; p=0,2761
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=30,774; p=0,2276
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=0,000; p=0,4167
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9079
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=26,457; p=0,2530
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=68,398; p=0,0234
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	-	I^2=0,000; p=0,4139
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2240, 2265, 2298, 2983, 3356, 3433, 3464, 3487, 3520			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Hinsichtlich Studienabbrüche aufgrund von UE zeigte sich in Studie 1245.23 weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Interaktion.

In Studie 1245.28 zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,05) mit der Subgruppe *baseline*-BMI.

Studie 1245.28

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	3 (2,3)	0,42 [0,10; 1,71]	0,43 [0,11; 1,67]	-0,03 [-0,08; 0,02]
	Glimepirid+Metformin	112	6 (5,4)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	20 (7,0)	2,01 [0,95; 4,28]	1,94 [0,95; 3,98]	0,03 [-0,00; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	303	11 (3,6)			
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	6 (2,8)	0,47 [0,17; 1,25]	0,47 [0,18; 1,23]	-0,03 [-0,07; 0,01]
	Glimepirid+Metformin	220	13 (5,9)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	10 (7,4)	2,79 [0,85; 9,12]	2,67 [0,86; 8,30]	0,05 [-0,01; 0,10]
	Glimepirid+Metformin	145	4 (2,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2290-2298						

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non*-completers considered failure

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Beleg auf Interaktion (*baseline*-BMI) waren in Bezug auf die Studienabbruch aufgrund von UE nicht gleichgerichtet.

Studienabbrüche aufgrund von UE traten bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin seltener auf in den Subgruppen mit *baseline*-BMI <25 kg/m² und 30 - <35 kg/m² (RR: <25 kg/m²: 0,43; 95%-KI [0,11; 1,67]; 30 - <35 kg/m²: 0,47; 95%-KI [0,18; 1,23]). In den Subgruppen mit *baseline*-BMI 25 - <30 kg/m² und ≥35 kg/m² traten Studienabbrüche aufgrund von UE häufiger auf verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 25 - <30 kg/m²: 1,94; 95%-KI [0,95; 3,98]; ≥35 kg/m²: 2,67; 95%-KI [0,86; 8,30]).

Da die Effekte nicht signifikant waren, lässt sich somit insgesamt keine Effektmodifikation für Studienabbruch aufgrund von UE ableiten.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für SUE

Tabelle 4-65: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=2,777; p=0,3105	I^2=10,550; p=0,2904
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=21,099; p=0,2836	I^2=5,860; p=0,3637
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8637	I^2=0,000; p=0,4387
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5016	I^2=0,000; p=0,8323
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9832	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9871	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4242	I^2=0,000; p=0,6270
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9438	I^2=0,000; p=0,6409
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=14,766; p=0,3094	I^2=0,000; p=0,7959
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1118, 1139, 1176, 1356, 1470 1507, 1536, 1557, 1594			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=0,000; p=0,7257
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,8262
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,4451
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=12,054; p=0,2863
Länder	individuell	-	I^2=10,006; p=0,3243
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,9171
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=51,934; p=0,1004
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,7388

<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2249, 2270, 2307, 3208, 3405, 3471, 3492, 3529
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

In der Studie 1245.23 zeigte sich weder ein Hinweis, noch ein Beleg auf eine Interaktion mit Subgruppen.

In Studie 1245.28 ergab sich ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions p-Wert <0,2) des Endpunkts SUE mit den Subgruppen im *baseline*-BMI.

Studie 1245.28

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

				Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	27 (20,6)	2,36 [1,11; 5,04]	2,10 [1,09; 4,04]	0,11 [0,02; 0,20]
	Glimepirid+Metformin	112	11 (9,8)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	39 (13,7)	1,68 [0,99; 2,85]	1,60; [1,00; 2,56]	0,05 [0,00; 0,10]
	Glimepirid+Metformin	303	26 (8,6)			
30 - <35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	33 (15,4)	1,41 [0,81; 2,45]	1,26 [0,78; 2,02]	0,03 [-0,03; 0,10]
	Glimepirid+Metformin	220	27 (12,3)			
≥35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	20 (14,7)	0,75 [0,40; 1,42]	0,79 [0,47; 1,34]	-0,04 [-0,13; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	145	27 (18,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 2299-2307						
BMI: *Body Mass Index;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.						

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.28 mit einem Hinweis auf Interaktion (*baseline*-BMI) waren in Bezug auf die SUE überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Hinsichtlich SUE zeigte sich bei Patienten mit BMI <25 kg/m² und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin eine signifikant höhere Rate an SUE (RR: 2,10; 95%- KI [1,09; 4,04]). Diese Rate war bei den übrigen Patienten nicht signifikant.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-67: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 25 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=53,331; p=0,1432	I^2=0,000; p=0,4491
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8147	I^2=0,000; p=0,8084
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8960	I^2=0,000; p=0,8037
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,3707	I^2=0,000; p=0,8024
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9985	I^2=0,000; p=0,9994
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6331	I^2=0,000; p=0,7451
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4989	I^2=0,000; p=0,6123
Nierenfunktion eGFR	≥≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8661	I^2=0,000; p=0,8967
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1749, 1755, 1765, 1813, 1840, 1850, 1858, 1864, 1874			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=32,249; p=0,2244
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,6774
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=43,672; p=0,1494
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=19,741; p=0,2643
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9918
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,8110
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35;	-	I^2=0,000; p=0,9644

	≥35		
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	-	I^2=19,743; p=0,2877
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 3885, 3891, 3901, 4127, 4177, 4187, 4195, 4201, 4211			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Bezüglich bestätigter Hypoglykämien zeigte sich in Studie 1245.23 ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,2) von Empagliflozin 10 mg+Metformin in der Subgruppe Geschlecht.

In Studie 1245.28 ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,2) in der Subgruppe Diabetesdauer.

Studie 1245.23

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.23

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien n(%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Odds Ratio[1] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.23						
Woche 24 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	125	4 (3,2)	n.k.	8,29 [0,45; 152,23]	0,03 [-0,00; 0,07]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	121	2 (1,7)	n.k.	4,75 [0,23; 97,98]	0,02 [-0,01; 0,04]
	Placebo+Metformin	115	0			
weiblich	Empagliflozin 10 mg+Metformin	92	0	n.k.	0,33 [0,01; 7,99]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	Empagliflozin 25 mg+Metformin	93	1 (1,1)	0,98 [0,06; 15,96]	0,98 [0,06; 15,41]	-0,00 [-0,03; 0,03]
	Placebo+Metformin	91	1 (1,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 1860-1864						

n.k.: Nicht kalkulierbar; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Die Effektschätzer der Subgruppen in Studie 1245.23 mit einem Hinweis auf Interaktion (Geschlecht) waren in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien nicht gleichgerichtet.

Weibliche Patienten mit Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin zeigten verglichen mit Placebo+Metformin weniger bestätigte Hypoglykämien (RR: Empagliflozin 10 mg: 0,33; 95%-KI [0,01; 7,99]; Empagliflozin 25 mg: 0,98; 95%-KI [0,06; 15,41]). Männliche Patienten hingegen zeigten häufiger bestätigte Hypoglykämien verglichen mit Placebo+Metformin (RR: Empagliflozin 10 mg: 8,29 [0,45; 152,23]; Empagliflozin 25 mg: 4,75; 95%-KI [0,23; 97,98]). Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ist anzunehmen, dass der Hinweis auf eine Interaktion zufallsbedingt war. Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Studie 1245.28

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien) n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	79	2 (2,5)	0,11 [0,02; 0,48]	0,13 [0,03; 0,55]	-0,17 [-0,26; -0,08]
	Glimepirid+Metformin	93	18 (19,4)			
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	341	3 (0,9)	0,03 [0,01; 0,10]	0,04 [0,01; 0,13]	-0,20 [-0,25; -0,16]
	Glimepirid+Metformin	336	71 (21,1)			
>5-10 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	6 (2,8)	0,08 [0,03; 0,19]	0,10 [0,05; 0,24]	-0,24 [-0,31; -0,18]
	Glimepirid+Metformin	211	57 (27,0)			
>10 Jahre	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	8 (6,1)	0,14 [0,06; 0,32]	0,20 [0,10; 0,41]	-0,25 [-0,33; -0,16]
	Glimepirid+Metformin	140	43 (30,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 4203-4211						

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion bei Diabetesdauer waren überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag.

Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich in allen Kategorien der Diabetesdauer ein gleichgerichteter signifikanter Vorteil für Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Eine Effektmodifikation durch die Diabetesdauer auf die Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien ableiten.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24/104

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 16 bis 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3557	I^2=0,000; p=0,6778
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7942	I^2=0,000; p=0,9385
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8768	I^2=0,000; p=0,9853
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,3624	I^2=0,000; p=0,6407
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9641	I^2=0,000; p=0,7319
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,7639	I^2=0,000; p=0,9635
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9898	I^2=0,000; p=0,9032
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 2029, 2035, 2045, 2093, 2120, 2130, 2138, 2144, 2154			
Studie 1245.28			
Woche 16 bis 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=78,478; p=0,0311
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,7986
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=15,617; p=0,3137
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=47,240; p=0,1686
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9792
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=0,000; p=0,4767
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=0,000; p=0,9354
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=40,575; p=0,1859

<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 4567, 4573, 4583, 4809, 4859, 4869, 4877, 4883, 4893
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24 ergab sich in der Studie 1245.23 weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Interaktion in den Subgruppen.

Für Studie 1245.28 ergaben sich ein Beleg auf eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,05) in der Subgruppe Geschlecht und zwei Hinweise auf Interaktionen (Interaktions p-Wert <0,2) in den Subgruppen *baseline*-HbA1c und Nierenfunktion.

Studie 1245.28

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24/104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 16 bis 104 – TS-Population						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	4 (0,9)	0,04 [0,01; 0,10]	0,05 [0,02; 0,12]	-0,19 [-0,23; -0,15]
	Glimepirid+Metformin	421	85 (20,2)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	9 (2,7)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,09; 0,35]	-0,13 [-0,17; -0,09]
	Glimepirid+Metformin	359	56 (15,6)			
***Baseline*-HbA1c**						
<8,5 mg/dl	Empagliflozin 25 mg+Metformin	584	9 (1,5)	0,06 [0,03; 0,13]	0,08 [0,04; 0,15]	-0,18 [-0,22; -0,15]
	Glimepirid+Metformin	589	118 (20,0)			
≥8,5 mg/dl	Empagliflozin 25 mg+Metformin	181	4 (2,2)	0,16 [0,06; 0,48]	0,18 [0,07; 0,52]	-0,10 [-0,15; -0,05]
	Glimepirid+Metformin	191	23 (12,0)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	313	8 (2,6)	0,15 [0,07; 0,32]	0,17 [0,08; 0,35]	-0,13 [-0,17; -0,08]
	Glimepirid+Metformin	318	48 (15,1)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	439	5 (1,1)	0,05 [0,02; 0,12]	0,06 [0,02; 0,14]	-0,19 [-0,22; -0,15]
	Glimepirid+Metformin	440	87 (19,8)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	13	0	n.k.	0,13 [0,01; 2,08]	-0,25 [-0,46; -0,04]
	Glimepirid+Metformin	22	6 (27,3)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104 n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
<30 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	-	-	-	-	-
	Glimepirid+Metformin	-	-			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 4569-4573, 4871-4876, 4879-4883						

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

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

In allen Subgruppen von Geschlecht, *baseline*-HbA1c und Nierenfunktion zeigte sich ein gleichgerichteter weitestgehend signifikanter Vorteil für Empagliflozin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 104.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind alle gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag. Die fehlende Signifikanz in der Subgruppe von Patienten mit einer eGFR 30-<60 ml/min/1,73m^2 kann auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende ableiten.

.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 24/104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**	**Empagliflozin 10 mg+Metformin**
Studie 1245.23			
Woche 24 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5421	I^2=0,000; p=0,6778
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8530	I^2=0,000; p=0,9378
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9598	I^2=0,000; p=0,9623
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5501	I^2=0,000; p=0,6407
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7199	I^2=0,000; p=0,7559
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9162	I^2=0,000; p=0,9041
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9433	I^2=0,000; p=0,8482
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014j) S. 2309, 2315, 2325, 2373, 2400, 2410, 2418, 2424, 2434			
Studie 1245.28			
Woche 104 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	-	I^2=71,942; p=0,0590
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	-	I^2=0,000; p=0,9403
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	-	I^2=1,055; p=0,3867
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	-	I^2=0,000; p=0,8716
Länder	individuell	-	I^2=0,000; p=0,9881
Zentrum	individuell	-	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	-	I^2=50,682; p=0,1076
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	-	I^2=0,000; p=0,5519
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60;	-	I^2=0,000; p=0,8816

<30 ml/min/1,73 m²
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5249, 5255, 5265, 5491, 5541, 5551, 5559, 5565, 5575
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für symtomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Studie 1245.23 weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Interaktion in den Subgruppen.

Für Studie 1245.28 ergaben sich zwei Hinweise auf eine Interaktion (Interaktions p-Wert <0,2) in den Subgruppen Geschlecht und ethnischer Herkunft.

Studie 1245.28

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo: Odds Ratio[1] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 104 – TS-Population						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	432	0	n.k.	0,01 [0,00; 0,21]	-0,09 [-0,12; -0,06]
	Glimepirid+Metformin	421	38 (9,0)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg+Metformin	333	5 (1,5)	0,21 [0,08; 0,56]	0,22 [0,08; 0,56]	-0,05 [-0,08; -0,03]
	Glimepirid+Metformin	359	25 (7,0)			
Ethnische Herkunft						
weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	498	2 (0,4)	0,04 [0,01; 0,14]	0,04 [0,01; 0,16]	-0,10 [-0,13; -0,07]
	Glimepirid+Metformin	519	54 (10,4)			
afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	0	n.k.	0,23 [0,01; 5,05]	-0,13 [-0,39; 0,14]
	Glimepirid+Metformin	8	1 (12,5)			
asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	254	3 (1,2)	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10;1,39]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	Glimepirid+Metformin	253	8 (3,2)			
andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	0	n.k.	n.k.	n.k.
	Glimepirid+Metformin	0				
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5257-5265, 5543-5564						

BMI: *Body Mass Index*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; n.k.: Nicht kalkulierbar; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

In den Subgruppen von Geschlecht und ethnische Herkunft zeigte sich ein gleichgerichteter Vorteil für Empagliflozin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 104 Wochen.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion sind alle gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorlag, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorlag.

Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und ethnische Herkunft auf die Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien von Empagliflozin+Metformin wird hieraus nicht abgeleitet.

Subgruppenanalyse für schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien wurden aufgrund der geringen Ereigniszahl von zwei, die beide in der Glimepirid+Metformin auftraten, keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle 4-74 stellt zusammenfassend die Ergebnisse der Interaktionen zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe in den Studien 1245.23 und 1245.28 dar.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus RCT

Endpunkt	Studie 1245.	**Subgruppen[1,3]**								
		Geschlecht	Alter	Diabetes-dauer	*Baseline*-HbA1c	Land	Zentrum	Ethnische Herkunft	*Baseline*-BMI	Nieren-funktion (eGFR)
HbA1c (absolute Veränderung)[2]	.23 .28	-/- H	H/H B	-/- -	B/B B	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H	B/B -
HbA1c (*responder*-Analyse)	.23 .28	-/H H	-/- H	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	H/- -	-/H -
Gewichtsänderung	.23 .28	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H	-/- H	-/- -
Blutdruckänderung	.23 .28	H/H -	H/- -	H/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Gesamtrate UE	.23 .28	-/- -	B/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/B -	-/H -
Harnwegs-infektionen	.23 .28	H/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Genitalinfektionen	.23 .28	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
MACE-3	.23 .28	-/- -	-/- H	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -
Studienabbruch aufgrund von UE	.23 .28	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- B	-/- -
SUE	.23 .28	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H	-/- -
Bestätigte	.23	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Endpunkt	Studie 1245.	**Subgruppen[1,3]**								
		Geschlecht	Alter	Diabetes-dauer	*Baseline*-HbA1c	Land	Zentrum	Ethnische Herkunft	*Baseline*-BMI	Nieren-funktion (eGFR)
Hypoglykämien	.28	-	-	H	-	-	-	-	-	-
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	.23 .28	-/- B	-/- -	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl	.23 .28	-/- H	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- -	-/- H	-/- -	-/- -

BMI: *Body Mass Index;* B: Beleg (Interaktions p-Wert <0,05); eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (Interaktions p-Wert <0,2); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* PG: Plasmaglukose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; -: Es liegt weder ein Beleg, noch ein Hinweis auf Interaktion vor

1: P-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

2: P-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

3: Für die Studie 1245.23 werden jeweils Interaktionstests der Vergleiche Empagliflozin 10 mg vs. Placebo (+Metformin) / Empagliflozin 25 mg vs. Placebo (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1245.28 werden Interaktionstests des Vergleichs Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.

Bei -/- liegt für beide Empagliflozin-Dosierungen (10 mg und 25 mg) weder ein Beleg, noch ein Hinweis auf Interaktion in der entsprechenden Subgruppe vor.

Insgesamt wurden für beide Studien 1245.23 und 1245.28 jeweils 108 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten für die Studie 1245.23 zehn Subgruppen einen Hinweis und vier Subgruppen Belege für Heterogenität des Behandlungseffektes sowie für die Studie 1245.28 16 Subgruppen Hinweise und vier Subgruppen Belege.

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist zu berücksichtigen, dass die gefundenen Interaktionen zufallsbedingt sein können und zudem unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Plausibilität bewertet werden müssen.

Studie 1245.23

In der Studie 1245.23 zeigten sich für die Endpunkte absolute Veränderung im HbA1c, *responder*-Analyse zur Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7%, Blutdruckänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und bestätigte Hypoglykämien Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin gegenüber Placebo+Metformin und einer Subgruppe. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion überwiegend alle gleichgerichtet sind, liegt, wenn es sich nicht um eine zufallsbedingte Interaktion handelt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vor.

In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren, handelte es sich um Effekte, die nicht signifikant waren. So zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ein Hinweis auf Interaktion für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin. Hier waren keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl bei Männern, als auch bei Frauen zu beobachten. Dabei lag der Effektschätzer bei den männlichen Patienten eher zu Gunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 0,13; 95%-KI [0,01; 2,52]) und bei den Frauen eher zugunsten von Placebo+Metformin (RR: 1,55; 95%-KI [0,63; 3,83]). Somit lässt sich keine Effektmodifikation für Harnwegsinfektionen im Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Placebo+Metformin ableiten.

Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)+Metformin in Studie 1245.23 ableiten.

Studie 1245.28

In der Studie 1245.28 lagen für alle Endpunkte, ausgenommen Blutdruckänderung, Gesamtrate UE und Genitainfektionen, Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Metformin+Glimepirid und der jeweiligen Subgruppe vor. Auch in der Studie 1245.28 waren die Effektschätzer überwiegend gleichgerichtet, sodass, wenn es sich nicht um eine zufallsbedingte Interaktion handelt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren, handelte es sich um Effekte, die nicht signifikant waren.

Bezüglich der HbA1c-Zielwerterreichung (<7%) zeigt sich nur in der Gruppe der Patienten <50 Jahren und Empagliflozin 25 mg+Metformin ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu

Glimepirid+Metformin. In anderen Altersgruppen war dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Insgesamt lässt sich somit keine Effektmodifikation für das Erreichen des Therapieziels HbA1c <7% ableiten.

Für Harnwegsinfektionen lag ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe Altersgruppen für Patienten von 60 - <75 Jahren bei nicht gleichgerichteten Effektschätzern vor. Hier zeigte sich eine erhöhte Rate von Harnwegsinfektionen bei Patienten mit einer Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin. Diese Rate war jedoch bei Patienten anderer Altersgruppen nicht unterschiedlich zu Glimepirid+Metformin. Da die Effekte überwiegend nicht signifikant waren, lässt sich somit keine Effektmodifikation für Harnwegsinfekte im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ableiten.

Hinsichtlich SUE zeigte sich bei Patienten mit BMI <25 kg/m² und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin eine signifikant höhere Rate an SUE. Diese Rate war bei den übrigen Patienten nicht signifikant.

Somit lässt sich keine Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin in Studie 1245.28 ableiten.

Insgesamt ergab sich in den Subgruppenanalysen für keinen Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikation in den Studien 1245.23 und 1245.28.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 1245.23 eingeschlossen. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie für Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin über 24 Wochen.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte Studie 1245.28 eingeschlossen, die Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 Wochen mit Glimepirid+Metformin vergleicht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-75). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin.

Tabelle 4-75: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

	Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) vs. Placebo (+Metformin jeweils)	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin jeweils)**
Endpunkt	**Studie 1245.23** **24 Wochen**	**Studie 1245.28** **104 Wochen**
Veränderung im HbA1c		
Absolute Veränderung im Vergleich zu *baseline* (%)	adj. MWD: 10 mg: -0,57 [-0,70; -0,43] 25 mg: -0,64 [-0,77; -0,50]	adj. MWD: 25 mg: -0,11 [-0,19; -0,02]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7%	RR: 10 mg: 3,02 [1,98; 4,60] 25 mg: 3,10 [2,03; 4,73]	RR: 25 mg: 1,09 [0,94; 1,27]
Gewichtsveränderung		
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*)	RR: 10 mg: 7,98 [2,48;25,68] 25 mg: 6,90 [2,13; 22,39]	RR: 25 mg: 9,50 [5,42; 16,63]
Blutdruckänderung		
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (bei unkontrollieten Blutdruck zu *baseline*)	RR: 10 mg: 1,61 [1,29; 2,00] 25 mg: 1,57 [1,26; 1,96]	RR: 25 mg: 1,63 [1,36; 1,95]
UE		
Anteil der Patienten mit UE	RR: 10 mg: 0,97 [0,83; 1,14] 25 mg: 0,84 [0,71; 1,01]	RR: 25 mg: 1,00 [0,96; 1,04]
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	RR: 10 mg: 1,04 [0,45; 2,41] 25 mg: 1,16 [0,51; 2,62]	RR: 25 mg: 1,05 [0,82; 1,35]
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	RR: 10 mg: 16,14 [0,94; 277,90] 25 mg: 20,22 [1,19; 342,82]	RR: 25 mg: 5,40 [3,25; 8,98]
Anteil der Patienten mit MACE-3[1]	RR: 10 mg: 0,32 [0,01; 7,73] 25 mg: 0,32 [0,01; 7,83]	RR: 25 mg: 0,75 [0,35; 1,62]
Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE	RR: 10 mg: 0,27 [0,06; 1,29] 25 mg: 0,69 [0,22; 2,13]	RR: 25 mg: 1,17 [0,75; 1,83]

Endpunkt	**Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) vs. Placebo (+Metformin jeweils)**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin jeweils)**
	Studie 1245.23 24 Wochen	**Studie 1245.28 104 Wochen**
Anteil der Patienten mit SUE	RR: 10 mg: 0,95 [0,34; 2,66] 25 mg: 0,69 [0,22; 2,13]	RR: 25 mg: 1,33 [1,03; 1,72]
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	RR: 10 mg: 3,80 [0,43; 33,69] 25 mg: 2,89 [0,30; 27,54]	RR: 25 mg: 0,10 [0,07; 0,16]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 24 bzw. 104	RR: 10 mg: 0,95 [0,06; 15,08] 25 mg: 0,32 [0,01; 7,83]	RR: 25 mg: 0,09 [0,05; 0,16]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54mg/dl	RR: 10 mg: 4,75 [0,23; 98,30] 25 mg: 2,89 [0,12; 70,50]	RR: 25 mg: 0,08 [0,03; 0,20]
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	keine aufgetreten	0% vs. 0,3%

adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;* MWD: Mittelwertdifferenz; n.k. nicht angegeben; PG: Plasmaglukose; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin

In der Studie 1245.23 senkte Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) mit Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Placebo+Metformin (adj. MWD: Empagliflozin 10 mg: -0,57%; 95%-KI [-0,70; -0,43]; Empagliflozin 25 mg: -0,64%; 95%-KI [-0,77; -0,50]. Dies zeigte sich auch bei der *responder*-Analyse: RR: Empagliflozin 10 mg: 3,02; 95%-KI [1,98; 4,60]; Empagliflozin 25 mg: 3,10; 95%-KI [2,03; 4,73]). Gleichzeitig erreichten signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin+Metformin eine Gewichtsreduktion >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) als Patienten mit Placebo+Metformin (RR: Empagliflozin 10 mg: 7,98; 95%-KI [2,48; 25,68]; Empagliflozin 25 mg: 6,90; 95%-KI [2,13; 22,39]). Darüber hinaus erreichten nach 24 Wochen mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Studienbeginn in den Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin-Gruppen eine Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg als in der Placebo+Metformin-Gruppe (RR: Empagliflozin 10 mg: 1,61; 95%-KI [1,29; 2,00]; Empagliflozin 25 mg: 1,57; 95%-KI [1,26; 1,96]).

In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede zu Placebo+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen und kardiovaskulären Ereignissen, sowie SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE. Genitalinfektionen traten in den Empagliflozin+Metformin-Behandlungsgruppen häufiger auf als bei Placebo+Metformin, allerdings nur in der höheren Dosierung statistisch signifikant (RR: Empagliflozin 10 mg: 16,14; 95%-KI [0,94; 277,90]; Empagliflozin 25 mg: 20,22; 95%-KI [1,19; 342,82]). Bezüglich bestätigter Hypoglykämien, symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl und schwerer Hypoglykämien war die Häufigkeit vergleichbar bei Empagliflozin 10 mg+Metformin, Empagliflozin 25 mg+Metformin und Placebo+Metfomin.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

In der Studie 1245.28 senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Wert signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]). In der *responder*-Analyse zum HbA1c-Wert <7% lag der Punktschätzer zugunsten von Empagliflozin 25 mg+Metformin (RR: 1,09; 95%-KI [0,94; 1,27]). Übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin konnten ihr Gewicht signifikant häufiger um >5% (*baseline*-BMI >27 und ≤35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI >35 kg/m²) reduzieren als Patienten mit Glimepirid+Metformin (RR: 9,50; 95%-KI [5,42; 16,63]). Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei *baseline*, die Empagliflozin 25 mg+Metformin erhielten, einen SBP/DBP <140/90 mmHg als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 1,63; 95%-KI [1,36; 1,95]).

In Bezug auf die Sicherheit traten keine Unterschiede von Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von UE. Genitalinfektionen traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe häufiger auf als bei Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 5,40; 95%-KI [3,25; 8,98]). Genitalinfektionen waren überwiegend milder bzw. mäßiggrader Ausprägung und führten bei den meisten Patienten nicht zu einem Therapieabbruch (Boehringer Ingelheim 2014f). In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden während 104 Wochen häufiger SUE beobachtet, als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin (RR: 1,33; 95%-KI [1,03; 1,72]), was bei der 24-wöchigen Studie 1245.23 gegenüber Placebo und in der studienübergreifenden Auswertung zur Sicherheit nicht der Fall war (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014a). Die aufgetretenen SUE führten bei den Patienten meist nicht zum Studienabbruch und es wurde kein Muster hinsichtlich der Verteilung der Ereignisse festgestellt (Boehringer Ingelheim 2014f).

In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (RR: 0,10; 95%-KI [0,07; 0,16]). Es wurden auch weniger bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 104 (RR: 0,09, 95%-KI [0,05; 0,16]) und weniger symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während der gesamten Behandlungsdauer beobachtet (RR: 0,08; 95%-KI [0,03; 0,20]). In der Glimepirid+Metformin-Gruppe erlitten insgesamt zwei

Patienten (0,3%) eine schwere Hypoglykämie. In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe wurden hingegen keine derartigen Ereignisse berichtet.

Subgruppenanalysen

Für Studie 1245.23 zeigten sich für die Endpunkte absolute Veränderung im HbA1c, *responder*-Analyse zur Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7%, Blutdruckänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und bestätigte Hypoglykämien Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg+Metformin und einer Subgruppe. Da die Effektschätzer der Subgruppen mit Interaktion überwiegend alle gleichgerichtet sind, liegt, wenn es sich nicht um eine zufallsbedingte Interaktion handelt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vor. In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren, handelte es sich um Effekte, die nicht signifikant waren.

In der Studie 1245.28 lagen für alle Endpunkte, ausgenommen Blutdruckänderung, Gesamtrate UE und Genitalinfektionen, Belege oder Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und der jeweiligen Subgruppe vor. Auch in der Studie 1245.28 waren die Effektschätzer überwiegend alle gleichgerichtet, sodass, wenn es sich nicht um eine zufallsbedingte Interaktion handelt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. In Subgruppen, in denen die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren, handelte es sich um Effekte, die nicht signifikant waren.

In der Studie 1245.28 wurden signifikante, nicht gleichgerichtete Effektschätzer für die Endpunkte Harnwegsinfektionen und SUE festgestellt. Hinsichtlich Harnwegsinfektionen war in der Subgruppe Altersgruppen für die Kategorie der 60 - <75-jährigen Patienten eine höhere Anzahl von Infektionen in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe gemessen worden als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe. Da die anderen Kategorien in der Subgruppe keine signifikanten Effektschätzer hatten und der Vergleich in der Gesamtpopulation nicht signifikant war, liegt für den Endpunkt Harnwegsinfekte keine Effektmodifikation durch die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin vor. Hinsichtlich SUE zeigte sich bei Patienten mit BMI <25 kg/m² und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin eine signifikant höhere Rate an SUE.

Für schwere Hypoglykämien war eine Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Ereignisraten nicht sinnvoll möglich. Es wurden insgesamt zwei schwere Hypoglykämien festgestellt, beide in der Behandlung mit Glimepirid+Metformin.

Aus den Subgruppenanalysen ergab sich für keinen Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikation für die Behandlung mit Empagliflozin+Metformin in den Studien 1245.23 und 1245.28.

Fazit

Medizinischer Nutzen von Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin

Insgesamt zeigte sich, dass Empagliflozin (10 mg oder 25 mg)+Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin den HbA1c-Wert klinisch relevant senkt, ohne signifikant mehr

Hypoglykämien zu verursachen. Gleichzeitig wirkt sich Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin bei übergewichtigen Patienten bzw. Patienten mit erhöhtem Blutdruck positiv auf Gewicht und Blutdruck aus. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte lässt sich - mit Ausnahme der Genitalinfektionen, die bei Empagliflozin 25 mg+Metformin häufiger aufgetreten sind - kein relevanter Nachteil gegenüber Placebo+Metformin feststellen.

Zusatznutzen von Empagliflozin 25 mg+Metformin

Im direkten Vergleich zu Glimepirid+Metformin zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen eine mindestens vergleichbare HbA1c-Senkung und signifikant weniger Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlung. Gleichzeitig konnten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin deutlich mehr übergewichtige Patienten ihr Gewicht signifikant und klinisch relevant reduzieren und signifikant mehr Patienten (mit zu *baseline* erhöhtem Blutdruck) erreichten nach 104 Wochen den therapeutisch empfohlenen SBP/DBP <140/90 mmHg. Genitalinfektionen traten bei Empagliflozin 25 mg+Metformin signifikant häufiger auf als bei Glimepirid+Metformin. In dieser Studie (1245.28) zeigte sich eine erhöhte Rate von SUE. Da die zusammenfassende Analyse der Placebo-kontrollierten Studien keine erhöhte SUE-Rate hinweist (Boehringer Ingelheim 2014a), kann in diesem Fall von einem Zufallseffekt ausgegangen werden. Bei den anderen Sicherheitsendpunkten UE, Studienabbrüchen aufgrund von UE, Harnwegsinfektionen, und MACE-3-Ereignisse gab es keine relevanten Unterschiede zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1218.20	Nein	abgeschlossen	104 Wochen	Linagliptin *qd* 5 mg Glimepirid *qd* 1-4 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.2	ja	abgeschlossen	8 Tage	Empagliflozin *qd* 2,5 mg 10 mg 25 mg 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.4	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.9	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin *qd* 5 mg 10 mg 25 mg Placebo *qd* Offener Metformin *bid* Arm 500 mg – maximal tolerierte Dosis Als Monotherapie
1245.10	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin *qd* 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo *qd* Offener Sitagliptin *qd* Arm 100 mg

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.15	ja	abgeschlossen	28 Tage	Empagliflozin *qd* 1 mg 5 mg 10 mg 25 mg Placebo Als Monotherapie
1245.19	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Pioglitazon±Metformin
1245.20	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg 25 mg *open-label* Sitagliptin *qd* 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.22	nein	geplant	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 25 mg Sitagliptin *qd* 100 mg Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.23	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg 25 mg *open-label* Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Metformin ±Sulfonylharnstoffe
1245.24	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg *±Metformin* Sitagliptin *qd*

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				100 mg *open-label* Als Zusatztherapie zu Metformin Metformin *qd* 1000-2000 mg *open-label*
1245.25	nein	laufend	> 52 Wochen bis erforderliche Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen erreicht ist	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.28	ja	1. Phase (104 Wochen) abgeschlossen 2. Phase (104 Wochen) laufend	104 Wochen+104 Wochen *extension*	Empagliflozin *qd* 25 mg Glimepirid *qd* 1-4 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
1245.29	nein	geplant	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin
1245.31	nein	abgeschlossen	76 Wochen *extension*	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Sitaglitpin *qd* 100 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Metformin mit und ohne Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon (±Metformin)
1245.33	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ±Metformin

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				±Sulfonylharnstoff
1245.35	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.36	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zur Standardtherapie
1245.38	ja	abgeschlossen	12 Wochen+40 Wochen	12 Wochen: Empagliflozin *qd* 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo *qd* 40 Wochen: Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie
1245.42	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Empagliflozin *qd* 25 mg Hydrochlorothiazid *qd* 25 mg Torasemid *qd* 5 mg *Open-label*, jeweils allein und in Kombinationen als *cross-over*
1245.44	nein	abgeschlossen	1 Woche	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit maximal zwei OAD

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1245.48	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Monotherapie oder in Kombination mit vorbestehender Therapie
1245.49	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo *qd* Als Zusatztherapie zu mehrfach täglichen Injektionen Insulin ±Metformin
1245.52	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Als Zusatztherapie zu einem OAD
1245.53	nein	abgeschlossen	9 Tage	Empagliflozin *qd* 25 mg Hydrochlorothiazid 25 mg Torasemid 5 mg Jeweils allein und in Kombinationen
1275.1	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Linagliptin *qd* 5 mg Als Monotherapie oder als Kombinationspräparat ±Metformin
1275.9	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Placebo jeweils+Linagliptin *qd* 5 mg

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Linagliptin *qd* 5 mg eingestellt waren
1275.10	nein	laufend	24 Wochen	Linagliptin *qd* 5 mg oder Placebo *qd* jeweils+ Empagliflozin 10 mg 25 mg als fixes Kombinationspräparat als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten die zuvor unzureichend mit Metformin und Empagliflozin *qd* 10 mg oder 25 mg eingestellt waren
1276.1	nein	laufend	24 Wochen	Empagliflozin *qd* 10 mg 25 mg Metformin *bid* 500 mg 1000 mg Empagliflozin+ Metformin 5 mg+ 500/1.000 mg *bid* 12,5 mg+ 500/1.000 mg *bid* Als Monotherapie und in Kombination
1276.10	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Empagliflozin 10 mg *qd* 25 mg *qd* 5 mg *bid* 12,5 mg *bid* Placebo *qd* und *bid* Als Zusatztherapie zu

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Metformin
bid: Zweimal täglich (lat. *bis in die*); *qd*: Einmal täglich (lat. *quaque die)*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 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 4-76 entsprechen dem Stand vom 08.07.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-76 genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1245.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.4	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.9	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.10	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.15	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1245.19	Kriterium E3A Vergleichsntervention nicht erfüllt (Studie enthält keinen Arm mit Glimepirid+Metformin)
1245.20	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)
1245.22	Studie ist geplant.
1245.23	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt (es konnte zu Glimepirid+Metformin keine Studie mit entsprechender Studiendauer und passendem Brückenkomparator Placebo+Metformin identifiziert werden)
1245.24	Kriterium E3A Intervention nicht erfüllt (Studie enthält keinen Arm mit Glimepirid+Metformin)
1245.25	Studie noch nicht abgeschlossen
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 E3A Vergleichsintervention nicht erfüllt
1245.38	Kriterium A2 Intervention erfüllt (Empagliflozin in der Monotherapie)
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 Studientyp erfüllt (nicht-kontrollierte Studie)
1245.53	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
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

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-77 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.3.1.1 differieren, da einmal nach direkt

vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

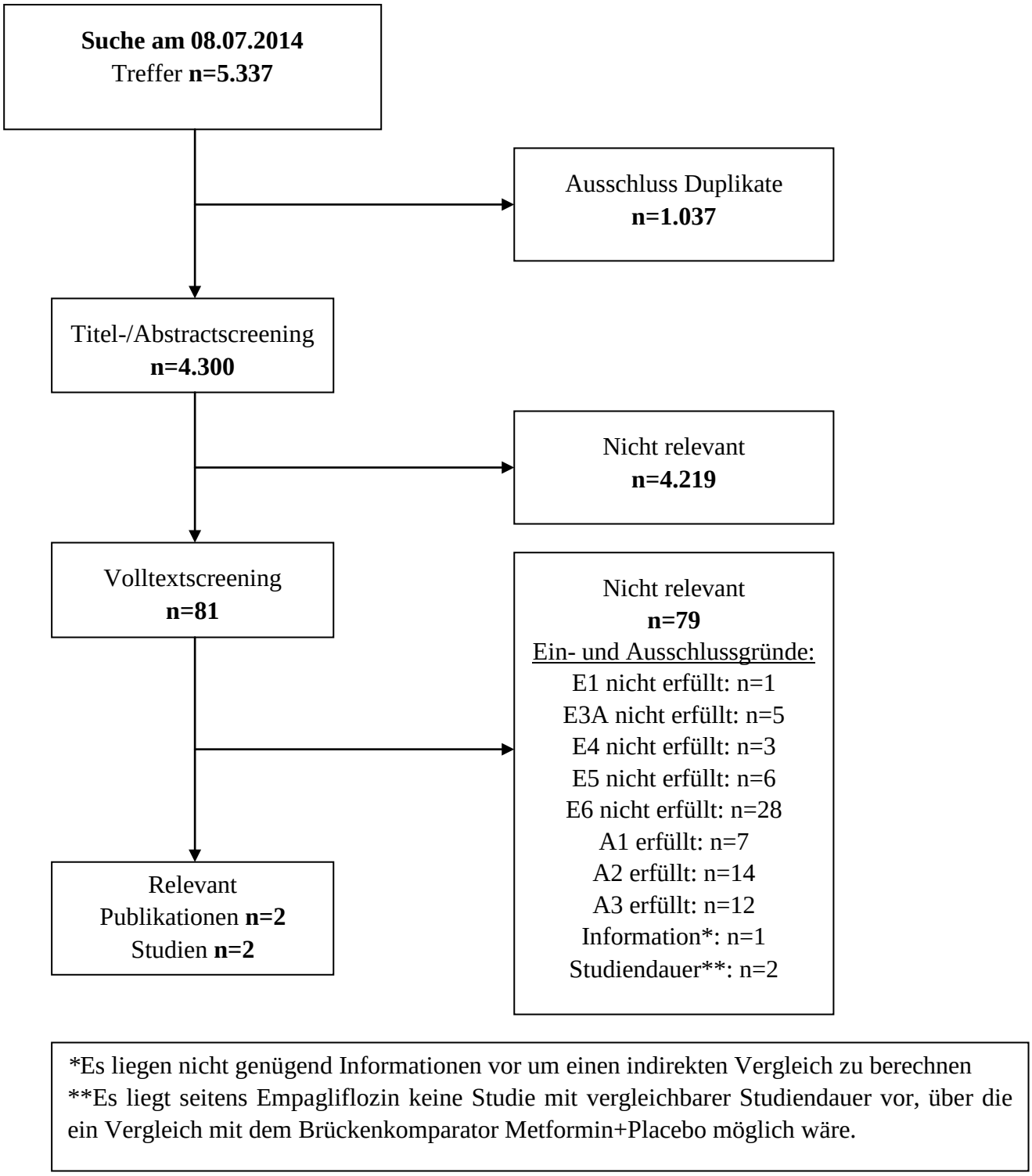


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der ZVT

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-76) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
1218.20	(Clinicaltrials.gov 2013) (EU Clinical Trials Register 2008)	ja	ja (Gallwitz et al. 2012)
1245.28	(Clinicaltrials.gov 2014c) (EU Clinical Trials Register 2010a)	ja	ja (Ridderstrale et al. 2013)
1275.1	-	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Studie 1275.1 ist eine aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, die Empagliflozin 10 mg und 25 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen vergleicht (Boehringer Ingelheim 2013d).

Die Studie 1218.20 ist eine aktivkontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie, die Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen vergleicht (Boehringer Ingelheim 2012a). Nach 52 Wochen wurde eine Interimsanalyse durchgeführt (Boehringer Ingelheim 2014h). Die Studien 1218.20 und 1275.1 sind somit für einen indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin geeignet.

Die Studie 1245.28 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Studie, die Empagliflozin 25 mg+Metformin gegen die ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin während 104 Wochen vergleicht (Boehringer Ingelheim 2014f). Nach 52 Wochen wurde eine

Interimsanalyse durchgeführt (Boehringer Ingelheim 2014l). Die Studien 1245.28 und 1275.1 sind somit für einen 2. indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin geeignet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-78 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zu Tabelle 4-78 wurde am 19.05.2014 und die bibliografische Literaturrecherche am 08.07.2014 durchgeführt.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 516 Treffer. Die drei eingeschlossenen Studien 1218.20, 1245.28 und 1275.1 wurden in vier Registereinträgen, die in Tabelle 4-78 genannt sind, identifiziert (die Studie 1275.1 wurde nicht in der Studienregisterrecherche identifiziert). Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 512 Registereinträge.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-79: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1218.20	nein	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2012a)	ja (Clinicaltrials.gov 2013) (WHO ICTRP 2012c) (EU Clinical Trials Register 2008)	ja (Gallwitz et al. 2012)
1245.28	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2014f)	ja (Clinicaltrials.gov 2014c) (EU Clinical Trials Register 2010a) (WHO ICTRP 2012a)	ja (Ridderstrale et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014)
1275.1	nein	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim 2013d)	ja (Clinicaltrials.gov 2014b; EU Clinical Trials Register 2011; WHO ICTRP 2014)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1.4 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Patientenrelevante Endpunkte**
1245.28	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin ±Sulfonylharnstoff	Randomisierte Population: n=1.549 Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=769) Glimepirid 1-4 mg+Metformin (n=780)	*Run-in*: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Studienverlängerung: 104 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Multinational: 181 Zentren in 23 Ländern: Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, UK, USA 08/2010 - 08/2013 (104 Wochen) 08/2010 -08/2015 (208 Wochen)	<u>Primärer Endpunkt</u> HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) UE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) UE von besonderer Bedeutung während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)[1] SUE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Studienabbruch

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
						aufgrund von UE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Hypoglykämien während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 5, 8, 9						
1275.1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin alleine oder behandlungsnaive Patienten	Randomisierte Population: n=1.363 <u>Metformin-behandlung</u> Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg+Metformin (n=137) Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg+Metformin (n=136) Empagliflozin 25 mg+Metformin (n=141) Empagliflozin 10 mg+Metformin (n=140) Linagliptin 5 mg+Metformin (n=132) <u>behandlungsnaive Patienten</u>	*Run-in*: Zwei Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: Vier Wochen	Multinational: 212 Zentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Italien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA 08/2011 - 09/2013	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 24 Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 52 Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 52 UE während 52 Wochen UE von besonderer Bedeutung während 52 Wochen[1] SUE während 52 Wochen Studienabbruch aufgrund von UE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
			Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg (n=137) Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg (n=136) Empagliflozin 25 mg (n=135) Empagliflozin 10 mg (n=134) Linagliptin 5 mg (n=135)			während 52 Wochen Hypoglykämien während 52 Wochen
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3, 4, 70, 71						
1218.20	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin	Gesamtpopulation: n=1.551 Linagliptin+Metformin (n=776) Glimepirid+Metformin (n=775)	*Wash-out* (ggf.): Sechs Wochen *Run-in*: Zwei Wochen Behandlung: 104 Wochen Nachbeobachtung: Eine Woche	Multinational: 209 Zentren in 16 Ländern: Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, UK, Ungarn, USA 02/2008 – 12/2010	Primärer Endpunkt HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 104 (Interimsanalyse Woche 52) UE während 104 Wochen (Interimsanalyse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
						Woche 52) UE von besonderer Bedeutung während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)[1] SUE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Studienabbruch aufgrund von UE während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52) Hypoglykämien während 104 Wochen (Interimsanalyse Woche 52)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 1, 3, 5, 42, 43, 44						

BMI: *Body mass index;* HbA1c: Subfraction „c“ des glykierten Hämoglobin; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. *randomized controlled trial*); SUE:Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: Beinhaltet die Endpunkte Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse.

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vorbehandlung
1245.28	Empagliflozin 25 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1-4 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten.
1275.1	Kombinationspräparat: Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg *qd* oder Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin oder keine	Empagliflozin 10 mg *qd* oder Empagliflozin 25 mg *qd* oder Linagliptin 5 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin oder keine	Zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten.
1218.20	Linagliptin 5 mg Hintergrundtherapie: Metformin	Glimepirid 1-4 mg *qd* Hintergrundtherapie: Metformin	Bei Patienten, mit Vorbehandlung mit Metformin+weiterem OAD vor Studienbeginn: Vor Randomisierung sechs Wochen *wash-out*-Periode. Anschließend zwei Wochen Placebo-*run-in*-Phase für alle Patienten.
OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; *qd:* Einmal täglich (lat. *quaque die)*			

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI und Hüftumpfang zu *baseline*) – RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	**N**	**Alter (Jahre) MW (SD)**	**Geschlecht n (%)**	**BMI (kg/m²) MW (SD)**	**Hüftumpfang (cm) MW (SD)**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765[1]	56,2 (10,3)	w: 333 (43,5) m: 432 (56,5)	29,95 (5,28)	101,8 (13,3)
Glimepirid+Metformin	780[1]	55,7 (10,4)	w: 359 (46,0) m: 421 (54,0)	30,27 (5,30)	101,7 (13,2)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137[1]	56,1 (10,5)	w: 59 (43,1) m: 78 (56,9)	30,87 (5,38)	103,2 (13,3)
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140[1]	55,5 (10,0)	w: 75 (53,6) m: 65 (46,4)	31,80 (5,28)	104,5 (13,6)
Linagliptin 5 mg +Metformin	128[1]	56,2 (10,0)	w: 64 (50,0) m: 64 (50,0)	30,56 (5,40)	102,5 (13,5)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776, 5777, 5781					
1218.20					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776[2]	59,8 (9,4)	w: 314 (40,5) m: 462 (59,5)	30,2 (4,8)	103,8 (13,0)
Glimepirid+Metformin	775[2]	59,8 (9,4)	w: 304 (39,2) m: 471 (60,8)	30,3 (4,6)	104,2 (12,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 243, 244, 245, 246					

BMI: *Body Mass Index;* FAS: *full analysis set;* m: Männlich; MW: Mittelwert; n.k.: Nicht kalkulierbar; w: Weiblich; Mittelwert; SD: Standardabweichung; TS: *treated set*

1: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde.

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

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (ethnische Herkunft) – RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten mit ethnischer Herkunft n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**weiß**	**asiatisch**	**afroamerika-nisch**	**andere**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[1]	498 (65,1)	254 (33,2)	12 (1,6)	1 (0,1)
Glimepirid+Metformin	780[1]	519 (66,5)	253 (32,4)	8 (1,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 320					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[1]	104 (75,9)	19 (13,9)	8 (5,8)	6 (4,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[1]	100 (71,4)	20 (14,3)	13 (9,3)	7 (5,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[1]	96 (75,0)	14 (10,9)	9 (7,0)	9 (7,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[2]	660 (85,1)	94 (12,1)	20 (2,6)	2 (0,3)
Glimepirid+Metformin	775[2]	659 (85,0)	96 (12,4)	18 (2,3)	2 (0,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 243					

FAS: *Full analysis set; TS: Treated set*

1: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde.

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

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (geografische Region)– RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten aus geografischer Region n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**Europa**	**Nordamerika**	**Lateinamerika[1]**	**Asien**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[2]	317 (41,4)	97 (12,7)	136 (17,8)	215 (28,1)
Glimepirid+Metformin	780[2]	322 (41,3)	99 (12,7)	140 (17,9)	219 (28,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 320					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[2]	39 (28,5)	62 (45,3)	19 (13,9)	17 (12,4)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[2]	37 (26,4)	65 (46,4)	20 (14,3)	18 (12,9)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[2]	39 (30,5)	54 (42,2)	18 (14,1)	17 (13,3)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[3]	596 (76,8)	68 (8,8)	-	84 (10,8)
Glimepirid+Metformin	775[3]	589 (76,0)	80 (10,3)	-	77 (9,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 229					

FAS: *full analysis set;* TS: *treated set*

1: In Studie 1218.20 wurden afrikanische, aber keine lateinamerikanischen Zentren aufgenommen (Linagliptin+Metformin: n=28 [3,6%]; Glimepirid+Metformin: n=29 [3,7%]).

2: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde.

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

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen (Diabetesdauer) (FAS-Population)– RCT für indirekte Vergleiche

		Patienten mit Diabetesdauer n (%)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≤1 Jahr**	**>1 - 5 Jahre**	**>5 - 10 Jahre**	**>10 Jahre**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	79 (10,3)	341 (44,6)	214 (28,0)	131 (17,1)
Glimepirid+Metformin	780	93 (11,9)	336 (43,1)	211 (27,1)	140 (17,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137	13 (9,5)	51 (37,2)	39 (28,5)	34 (24,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140	10 (7,1)	50 (35,7)	50 (35,7)	30 (21,4)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128	10 (7,8)	44 (34,4)	42 (32,8)	32 (25,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5776, 5779					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	764	50 (6,5)	316 (41,4)	398 (52,1)[1]	
Glimepirid+Metformin	755	58 (7,7)	291 (38,5)	406 (53,8)[1]	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 344					

FAS: *full analysis set*

1: Für Studie 1218.20 wurden die Gruppen >5-10 Jahre und >10 Jahre zusammengefasst zu >5 Jahre.

FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde (und bei Studie 1218.20 zusätzlich ein Wert unter Behandlung).

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen (HbA1c und NPG zu *baseline*) (FAS-Population)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) MW (SD)	Patienten mit HbA1c n (%) <8,5%	Patienten mit HbA1c n (%) ≥8,5%	NPG (mg/dl) MW (SD)
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765	7,92 (0,81)	584 (76,3)	181 (23,7)	150,0 (32,0)
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,86)	589 (75,5)	191 (24,5)	149,8 (35,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[1]	8,00 (0,93)	103 (75,2)	34 (24,8)	161,6 (34,8)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[1]	8,02 (0,83)	104 (74,3)	36 (25,7)	159,9 (37,8)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[1]	8,02 (0,90)	95 (74,2)	33 (25,8)	156,3 (30,7)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5780					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	764	7,7 (0,9)	612 (80,1)	152 (19,9)	164,5 (42,8)
Glimepirid+Metformin	755	7,7 (0,9)	613 (81,2)	142 (18,8)	166,1 (42,1)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 343					

FAS: *full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose ; SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*)

1: Hinsichtlich NPG wurden Werte für N-1 Patienten in allen drei Studienarmen erfasst.

FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde (und bei Studie 1218.20 zusätzlich ein Wert unter Behandlung).

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen (Blutdruck zu *baseline*)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	**N**	**SBP (mmHg) MW (SD)**	**DBP (mmHg) MW (SD)**	**Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg n (%)**	**Patienten mit Hypertonie in Vorgeschichte n (%)**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[1]	133,4 (15,9)	79,5 (9,6)	244 (31,9)	479 (62,6)
Glimepirid+Metformin	780[1]	133,5 (16,0)	79,4 (9,2)	242 (31,0)	471 (60,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 123					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[1]	131,6 (14,4)	80,2 (9,6)	38 (27,7)	94 (68,6)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[1]	129,2 (13,4)	79,9 (8,7)	48 (34,3)	98 (70,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[1]	128,4 (12,5)	77,7 (8,5)	51 (39,8)	76 (59,4)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S.5778, 5781, 5782; 1275.1 (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 554					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[2]	134,8 (16,0)	80,1 (8,7)	159 (20,5)	580 (74,7)
Glimepirid+Metformin	774[2]	135,2 (15,4)	80,0 (8,7)	167 (21,6)	596 (76,9)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 182, 348, 732; 1218.20 (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 350					

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *full analysis set;* MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (engl. *standard deviation*); SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); TS: *treated set*

1: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde.

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

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktion bei *baseline*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Patienten mit Nierenfunktion eGFR (ml/min/1,73 m²)			
Behandlungsgruppe	**N**	**≥90 n (%)**	**60 - <90 n (%)**	**30 - <60 n (%)**	**<30 n (%)**
1245.28					
Empagliflozin 25 mg+Metformin	765[1]	313 (40,9)	439 (57,4)	13 (1,7)	0 (0,0)
Glimepirid+Metformin	780[1]	318 (40,8)	440 (56,4)	22 (2,8)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 845					
1275.1					
Empagliflozin 10 mg+Metformin	137[1]	64 (46,7)	68 (49,6)	5 (3,6)	0 (0,0)
Empagliflozin 25 mg+Metformin	140[1]	60 (42,9)	78 (55,7)	2 (1,4)	0 (0,0)
Linagliptin 5 mg+Metformin	128[1]	57 (44,5)	65 (50,8)	6 (4,7)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 5779					
1218.20					
Linagliptin 5 mg+Metformin	776[2]	396 (51,0)	344 (44,3)	36 (4,6)	0 (0,0)
Glimepirid+Metformin	775[2]	371 (47,9)	365 (47,1)	39 (5,0)	0 (0,0)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 245					

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* TS: *treated set*

1: FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-*baseline*-Wert gemessen wurde.

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

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

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

Studie 1245.28

Design

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

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

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

Endpunkt) und Patienten mit verzögert auftretendem, autoimmun-bedingtem Diabetes (engl. *latent autoimmunity diabetes in the adult*, LADA).

Die statistische Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region und Grad der Nierenfunktion. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden sequentiell entweder mit ANCOVA analysiert oder anhand der logistischen Regression untersucht. Alle weiteren Endpunkte wurden explorativ betrachtet.

Studienpopulation

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

Wichtige Ausschlusskriterien waren unkontrollierte Hyperglykämien nach nächtlichem Fasten, Lebererkrankungen oder eingeschränkte Nierenfunktion während der *run-in*-Phase sowie Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder TIA.

Im Bezug auf demografische Charakteristika gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin / Glimepirid+Metformin bei 56,2 / 55,7 Jahren und 56,5% / 54,0% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 101,8 / 101,7 cm, der durchschnittliche BMI bei 29,95 / 30,27 kg/m^2 (Tabelle 4-82). Hinsichtlich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Am häufigsten lag die Diagnose des T2DM bei den Patienten 1 bis 5 Jahre zurück (44,6% / 43,1%). Insgesamt hatten 28,0% / 27,1% der Patienten die Diabetesdiagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 17,1 / 17,9% vor über 10 Jahren (Tabelle 4-85). Die Ausgangswerte der NPG lagen bei 150,0 / 149,8 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren in beiden Behandlungsarmen 7,92%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert <8,5% war in beiden Behandlungsarmen am größten (76,3 / 75,5%) (Tabelle 4-86). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte bzgl. Hypertonie hatten 62,6 / 60,4% der Patienten (Tabelle 4-87). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte eine eGFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² (57,4 / 56,4%). Werte unter 30 wurden in keiner der beiden Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-88). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen bei *baseline* vergleichbar, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie einbezogen und wie folgt definiert: Das *screened set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=2.637). Das

randomised set schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=1.549). Das *TS* umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=1.545). Dieses entspricht dem FAS (N=1.545), allerdings musste bei den Patienten im FAS zusätzlich ein *baseline*-HbA1c-Wert vorhanden gewesen sein. Das FAS-*completers* Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben (N=1.300). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=1.292). Das PPS-*completers set* bildet eine weitere Subpopulation des PPS und umfasst alle Patienten, die mindestens 683 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und keine wesentliche Protokollverletzung aufwiesen (N=1.174).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war *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 OC wurden fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer *rescue*-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

Studie 1275.1

Design

Studie 1275.1 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie (Boehringer Ingelheim 2013d). In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationspräparate Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg bzw. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg (*qd*) im Vergleich zu den einzelnen Präparaten Empagliflozin 25 mg, Empagliflozin 10 mg und Linagliptin 5 mg (*qd*) untersucht. Die Behandlung erfolgte alleine oder in Kombination mit Metformin (≥1.500 mg/d oder die maximal tolerierte Dosis) bei Patienten mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im *double-dummy*-Design durchgeführt. Insgesamt wurden in der Studie 1.363 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg : Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg : Empagliflozin 25 mg : Empagliflozin 10 mg : Linagliptin 5 mg) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m², eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Nordamerika, Südamerika, Asien und Europa). Um eine ungleiche Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme zu verhindern, wurden 10er-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) verwendet und den Strata zugeordnet.

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Placebo-*run-in*-Phase. Im darauffolgenden 52-wöchigen Behandlungszeitraum erhielten Patienten der aktiven Behandlungsarme täglich eine Dosis der aktiven Behandlung (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg,

Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg) sowie vier Placebo. Metformin wurde in derselben Dosierung fortgeführt, wie es bereits vor Studienbeginn eingenommen wurde. Der randomisierten 52-wöchigen Studienperiode mit aktiver Behandlung folgte eine 4-wöchige *follow-up*-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Überlegenheit der Kombinationspräparate mit Empagliflozin+Linagliptin gegenüber den einzelnen Komponenten (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg) hinsichtlich der Veränderung im HbA1c-Wert am Studienende im Vergleich zu *baseline* zu zeigen. Weitere Wirksamkeits-Endpunkte waren Änderungen der NPG, des Körpergewichts und der Erreichung des HbA1c-Zielwertes <7%. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. das Auftreten und die Intensität von UE, die Häufigkeit von Hypoglykämien, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für wesentliche sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Ethnie, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), und HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt).

Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Gruppen der behandlungsnaiven Patienten und der mit Metformin behandelten Patienten. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mit ANCOVA, adjustiert nach randomisierter Behandlung, geografischer Region, Nierenfunktion und *baseline*-HbA1c. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet, alle weiteren Endpunkte wurden explorativ analysiert.

Studienpopulation

In Studie 1275.1 wurden erwachsene Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m² und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin oder behandlungsnaive Patienten eingeschlossen (Boehringer Ingelheim 2013d). Die Patienten mussten beim *screening* einen HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 10,0% aufweisen.

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

Da die Analyse der Kombinationspräparate wie auch der behandlungsnaiven Patienten im vorliegenden Dossier nicht relevant sind, werden im Folgenden nur die Daten der einzelnen Komponenten (Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Linagliptin 5 mg) für die Patienten mit Metformin-Hintergrundtherapie betrachtet.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika waren alle drei Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen mit Metformin als Hintergrundtherapie und Empagliflozin 10 mg / Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg bei 56,1 / 55,5 / 56,2 Jahren und 56,9% / 46,4% / 50,0% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei

103,2 / 104,5 /102,5 cm, der durchschnittliche BMI bei 30,87 / 31,80 / 30,56 kg/m^2 (Tabelle 4-82). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die drei relevanten Behandlungsarme ähnlich. Insgesamt hatten 28,5 / 35,7 / 32,8% der Patienten die Diabetes-Diagnose vor 5 bis 10 Jahren erhalten und 24,8 / 21,4 /25,0% vor über 10 Jahren (Tabelle 4-85). Die NPG-Ausgangswerte lagen bei 161,6 / 159,9 / 156,3 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren 8,00% / 8,02% / 8,02%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5% war in allen Behandlungsarmen am größten (75,2% / 74,3% / 74,2%) (Tabelle 4-86). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte mit Hypertonie hatten 68,6% / 70,0% / 59,4% der Patienten (Tabelle 4-87). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei *baseline* eine eGFR zwischen 60-90 ml/min/1,73 m² (49,6% / 55,7% / 50,8%). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden in keiner der 3 Behandlungsgruppen ermittelt (Tabelle 4-88). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den drei relevanten Behandlungsarmen bei *baseline* sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie zu Woche 52 einbezogen und wie folgt definiert: Das *screened set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=1.179). Das *randomised set* schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=686). Das *TS* umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N=686). Das FAS enthält alle Patienten des *treated* Set, die einen *baseline*-HbA1c-Wert und mindestens einen *on-treatment* HbA1c-Wert haben (N=674). Das FAS-*completers* Set bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 357 Tage der Behandlung abgeschlossen haben, deren letzte Einnahme der Studienmedikation innerhalb des definierten Zeitfensters der letzten *on-treatment* Visite war und die eine Messung des HbA1c bei der letzten Visite aufweisen (N=593).

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

Studie 1218.20

Design

Die Studie 1218.20 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit manifestem T2DM, die auf eine stabile Tagesdosis von mindestens 1.500 mg Metformin eingestellt waren, entweder auf eine

Behandlung mit Linagliptin 5 mg oder mit Glimepirid (1-4 mg) randomisiert wurden (Boehringer Ingelheim 2012a). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis) als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen OAD unzureichend kontrolliert war. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im *double-dummy*-Design durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen.

Am Anfang der Studie gab es eine sechswöchige *wash-out*-Phase, in der die bisherige orale antidiabetische Therapie abgesetzt wurde, soweit sie zusätzlich zu Metformin gegeben worden war. Für Patienten, die mit Metformin-Monotherapie vorbehandelt waren, entfiel diese *wash-out*-Phase. Danach folgte eine zweiwöchige offene Placebo-*run-in*-Phase. Die Randomisierung wurde am Ende der *run-in*-Phase vorgenommen, erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert hinsichtlich des HbA1c-Werts zu Beginn der *run-in*-Periode (<8,5% versus ≥8,5%) und bezüglich der Zahl der OAD bei Aufnahme in die Studie (Metformin-Monotherapie versus Metformin plus ein weiteres OAD).

Während der gesamten Studiendauer nahmen die Patienten Metformin als Basistherapie in unveränderter Dosis weiter ein. Zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase von 104 Wochen Dauer wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Linagliptin (5 mg/Tag) oder Glimepirid zugeteilt. In den ersten zwölf Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte in vierwöchigen Intervallen eine Dosistitration von Glimepirid (1-4 mg/Tag) und Linagliptin (Scheintitration), solange die Werte des zu Hause und in der Praxis gemessenen Nüchternblutzuckers >110 mg/dl (6,1 mmol/l) waren und sofern der Prüfarzt kein Hypoglykämie-Risiko sah. Der 104-wöchigen Behandlungsphase folgte eine einwöchige *follow-up*-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu *baseline* zu zeigen. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienbeginn und für die vorausgegangene antidiabetische Behandlung. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurden Tests auf Überlegenheit durchgeführt. Die geplante Interimanalyse (Amendment Nummer 4 zum Studienprotokoll vom 29. Oktober 2008) nach 52 Wochen Behandlungsdauer war Teil der konfirmatorischen Testprozedur. Das multiple Testniveau wurde mithilfe der Bonferroni-Korrektur kontrolliert. Das multiple Niveau α=0,05 wurde auf die Tests zu Woche 52 (α=0,025) und Woche 104 (α=0,025) aufgeteilt.

Studienpopulation

In die Studie 1218.20 wurden Patienten mit T2DM eingeschlossen, die mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg oder maximal tolerierte) und höchstens einem weiteren OAD vorbehandelt waren. Patienten, die mit zwei OAD vorbehandelt wurden, mussten vor einer *wash-out*-Phase von sechs Wochen und einer *run-in*-Phase von zwei Wochen einen HbA1c-Wert zwischen 6,0% und 9,0% aufweisen (Boehringer Ingelheim 2012a). Patienten, die nur

mit Metformin vorbehandelt wurden, mussten einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leberfunktion, Allergie oder Serumkreatinin >1,5 mg/dl.

Hinsichtlich demografischer Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen mit Linagliptin 5 mg / Glimepirid (1-4 mg) bei 59,8 / 59,8 Jahren und 59,5 / 60,8% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der Hüftumfang lag bei 103,8 / 104,2 cm, der durchschnittliche BMI bei 30,2 / 30,3 kg/m^2 (Tabelle 4-82). Bezüglich der soziodemografischen Charakteristika ethnische Herkunft sowie geografische Region waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84). Hinsichtlich der Diabetesdauer waren die beiden Behandlungsarme ähnlich. Insgesamt hatten 52,1 / 53,8% der Patienten die Diabetes-Diagnose vor über 5 Jahren erhalten (Tabelle 4-85). Die NPG-Ausgangswerte lagen bei 164,5 / 166,1 mg/dl. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu *baseline* waren 7,7 / 7,7%. Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,5% war in beiden Behandlungsarmen groß (80,1 / 81,2%) (Tabelle 4-86). Es wurden sowohl der SBP als auch der DBP bei *baseline* ermittelt. Diesbezüglich gab es kaum Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Eine Vorgeschichte mit Hypertonie hatten 74,4 / 76,9% der Patienten (Tabelle 4-87). Die Nierenfunktion wurde über die eGFR ermittelt. Der jeweils größte Anteil der Patienten hatte bei *baseline* eine eGFR ≥90 (51,0 / 47,9%) oder zwischen 60-90 ml/min/1,73 m² (44,3 / 47,1%). Werte unter 30 ml/min/1,73 m² wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht ermittelt (Tabelle 4-88). Insgesamt sind sowohl die demografischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Linagliptin 5 mg / Glimepirid (1-4 mg) bei *baseline* sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Folgende Populationen wurden in die Auswertung der Studie zu Woche 52 einbezogen und wie folgt definiert: Das *screened set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N= 2.283). Das *randomised set* schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N= 1.552). Das FAS-*completers set* bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 648 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und eine Messung des HbA1c an Woche 104 aufweisen (N= 1.158). Das PPS bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung aufwiesen (N= 1.160). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-*completers* äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-*completers*, welche alle Patienten umfasst, die mindestens 648 Tage der Behandlung abschlossen und eine valide Messung des HbA1c an Woche 104 aufwiesen (N= 905).

Die primäre Auswertungspopulation gemäß ITT-Prinzip war das FAS. Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Fortschreibung von fehlenden Daten verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass alle Messwerte nach Einnahme von *rescue*-Medikation für den jeweiligen Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, d.h. auf ‚fehlend' gesetzt wurden. Bei der explorativen Analyse der OC wurden

fehlende Werte nicht durch LOCF fortgeschrieben, jedoch wiederum alle Messwerte nach Einnahme einer *rescue*-Medikation auf ‚fehlend' gesetzt.

4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1245.28	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Studie 1275.1

Die Studie 1275.1 ist eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie. Die Stratifizierung erfolgte separat für behandlungsnaive und mit Metformin-vorbehandelte Patienten nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Nierenfunktionsstörung eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Lateinamerika, Nordamerika). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise in Zehner-Blöcken auf die Strata randomisiert durchgeführt. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1. Eine Randomisierungsliste wurde seperat für behandlungsnaive und Metformin-vorbehandelte Patienten erstellt. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

Studie 1218.20

Bei der Studie 1218.20 handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist als adäquat einzuschätzen. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%) und der antidiabetischen Vorbehandlung (Metformin als Monotherapie, Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System *interactive voice/web response* (IVRS/IWRS), das den Patienten computergeneriert zu einer Behandlungsgruppe zuteilte. Die Zuteilung von Medikationsnummern wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *double-dummy*-Design verwendet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen Aspekte zu einer möglichen Verzerrung identifiziert. Für Studie 1218.20 ist das Verzerrungspotenzial dementsprechend als niedrig anzusehen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Teil I)

Studie	Veränderung im HbA1c	Gewichts-veränderung	Blutdruck-änderung	Gesamtrate UE
1245.28	ja	ja	ja	ja
1275.1	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse				

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte (Teil II)

Studie	UE von besonderem Interesse[1]	Studienabbrüche aufgrund von UE	SUE	Hypoglykämien
1245.28	ja	ja	ja	ja
1275.1	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja
MACE-3: *Major adverse cardiovascular event;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: Beinhaltet die Endpunkte Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und MACE-3-Ereignisse.				

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

4.3.2.1.3.1.1 Veränderung im HbA1c – indirekte Vergleiche aus RCT

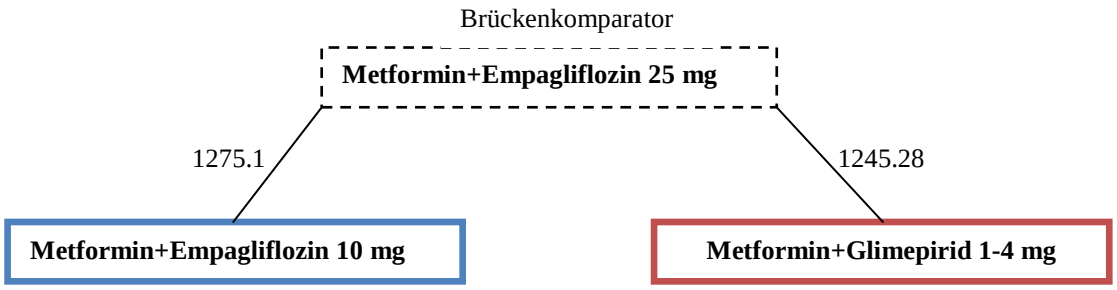
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

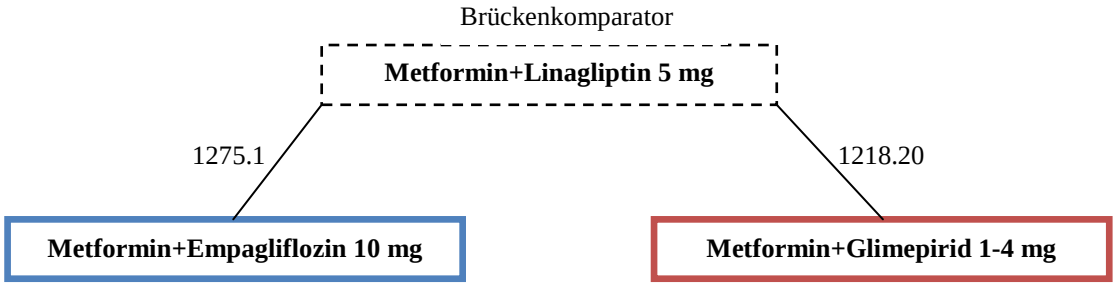
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von Veränderung im HbA1c

Studie	Operationalisierung
1245.28	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 52 und 104 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. *Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 47, 73, 91, 94	
1275.1	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 52 (primärer Endpunkt). FAS (LOCF)-Population[1]. *Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 70, 87	
1218.20	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 52 und 104. FAS (LOCF)-Population[1]. *Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[2].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 42, 53, 74	
FAS: *Full analysis set*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und eine minimale Behandlungsdauer von 357 Tagen hatten; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung im HbA1c in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
1245.28	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

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

Studie 1275.1

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben beim *screening* und zu jeder Visite in der randomisierten Phase entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 52 war als primärer Endpunkt definiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde entsprechend umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt zugunsten von Empagliflozin verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1218.20

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden Blutproben beim *screening* und zu jeder Visite in der randomisierten Phase entnommen und in einem Zentrallabor analysiert. Die Veränderungen des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 52 und bis Woche 104 waren als

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	**N**	**HbA1c (%) bei *baseline***	**HbA1c (%) bei Beobachtungs-zeitpunkt**	**Änderung (%) von *baseline* bis Beobachtungs-zeitpunkt MW (SE)[2]**	**MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,30 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,04 (0,11) [-0,25; 0,17]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140	8,02 (0,07)	7,36 (0,10)	-0,66 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 5					
1245.28					
Woche 52 - FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	7,92 (0,03)	7,18 (0,03)	-0,73 (0,03)	-0,07 (0,04) [-0,15; 0,01]
Glimepirid+Met-formin	780	7,92 (0,03)	7,25 (0,04)	-0,66 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,30 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,21 (0,11) [-0,42; 0,00]
Linagliptin 5 mg +Metformin	128	8,02 (0,08)	7,50 (0,09)	-0,50 (0,08)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.5					
1218.20					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	764	7,69 (0,03)	7,28 (0,04)	-0,41 (0,03)	0,22 (0,04) [0,14; 0,30]
Glimepirid+Met-formin	755	7,69 (0,03)	7,06 (0,04)	-0,63 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S.48					

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) bei *baseline*	HbA1c (%) bei Beobachtungs-zeitpunkt	Änderung (%) von *baseline* bis Beobachtungs-zeitpunkt MW (SE)[2]	MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]
FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)					
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen, wurde der letzte Wert vor Einnahme von *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).					
2: Berechnet mittels ANCOVA, adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.					

Tabelle 4-96: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT

Vergleich	MWD (%) (SE) [95%-KI]	Reverse[2]	Indirekter Vergleich[1] Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid MWD [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin	-0,04 (0,11) [-0,25; 0,17]	nein	-0,11 [-0,34; 0,12]
Empagliflozin 25 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-0,07 (0,04) [-0,15; 0,01]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin	-0,21 (0,11) [-0,42; 0,00]	nein	0,01 [-0,22; 0,24]
Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,22 (0,04) [0,14; 0,30]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)			
1: Indirekter Vergleich berechnet mittels der Bucher-Methode.			
2: Die Mittelwertdifferenz wurde mit umgekehrtem Vorzeichen in den indirekten Vergleich eingeschlossen.			

Indirekter Vergleich I zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte von *baseline* bis Woche 52 keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich der

HbA1c-Veränderung (adj. MWD: -0,04%; 95%-KI [-0,25; 0,17]). Der Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aus Studie 1245.28 war ebenfalls nicht signifikant (adj. MWD: -0,07%; 95%-KI [-0,15; 0,01]) (Tabelle 4-95). Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=*reverse*) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich der beiden Studien 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen Unterschied in der HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 52 gegenüber Glimepirid+Metformin (MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,34; 0,12]) (Tabelle 4-96).

Indirekter Vergleich II zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 52 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: -0,21%; 95%-KI [-0,42; 0,00]). Linagliptin+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1218.20 von *baseline* bis Woche 52 weniger stark als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: 0,22%; 95%-KI [0,14; 0,30]) (Tabelle 4-95). Um die MWD für den indirekten Vergleich zu berechnen, wurde der Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin mit umgekehrtem Vorzeichen (=*reverse*) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin eine gleichwertige HbA1c-Veränderung gegenüber Glimepirid+Metformin (MWD: 0,01%; 95%-KI [-0,22; 0,24]) (Tabelle 4-96).

Da die langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels und somit des HbA1c-Wertes das Haupttherapieziel bei der Behandlung des T2DM darstellt, werden für den Endpunkt Veränderung im HbA1c Sensitivitätsanalysen zum Vergleich von 52 und 104 Wochen angeführt.

Sensitivitätsanalyse der Veränderung im HbA1c bezüglich Behandlungsdauer von 52/104 Wochen

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen für Veränderungen im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52/104 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	**N**	**HbA1c (%) bei *baseline***	**HbA1c (%) bei Beobachtungs-zeitpunkt**	**Änderung (%) von *baseline* bis Beobachtungs-zeitpunkt MW (SE)[2]**	**MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,30 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,04 (0,11) [-0,25; 0,17]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	140	8,02 (0,07)	7,36 (0,10)	-0,66 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 5					
1245.28					
Woche 104 - FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	7,92 (0,03)	7,26 (0,03)	-0,66 (0,03)	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]
Glimepirid+Metformin	780	7,92 (0,03)	7,37 (0,04)	-0,55 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 8					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	137	8,00 (0,08)	7,30 (0,07)	-0,70 (0,07)	-0,21 (0,11) [-0,42; 0,00]
Linagliptin 5 mg +Metformin	128	8,02 (0,08)	7,50 (0,09)	-0,50 (0,08)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 5					
1218.20					
Woche 104 – FAS (LOCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	764	7,69 (0,03)	7,48 (0,04)	-0,21 (0,03)	0,20 (0,05) [0,11; 0,29]
Glimepirid+Metformin	755	7,69 (0,03)	7,28 (0,04)	-0,41 (0,03)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 48					

Behandlungsgruppe	N	HbA1c (%) bei *baseline*	HbA1c (%) bei Beobachtungs-zeitpunkt	Änderung (%) von *baseline* bis Beobachtungs-zeitpunkt MW (SE)[2]	MWD (%) (SE)[2] [95%-KI]
FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)					
1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. LOCF: Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme von *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).					
2: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.					

Tabelle 4-98: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen für indirekte Vergleiche für Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52/104 (FAS [LOCF]-Population) aus RCT

Vergleich	MWD (%) (SE) [95%-KI]	Reverse[2]	Indirekter Vergleich[1] Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid MWD [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Empagliflozin 25 mg +Metformin	-0,04 (0,11) [-0,17; 0,25]	nein	-0,15 [-0,38; 0,08]
Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-0,11 (0,04) [-0,19; -0,02]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin	-0,21 (0,11) [-0,42; 0,00]	nein	-0,01 [-0,25; 0,23]
Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,20 (0,05) [0,11; 0,29]	ja	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)			
1: Indirekter Vergleich berechnet mittels der Bucher-Methode.			
2: Die Mittelwertdifferenz wurde mit umgekehrtem Vorzeichen in den indirekten Vergleich eingeschlossen.			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte von *baseline* bis Woche 52 keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin bezüglich der

HbA1c-Veränderung (adj. MWD: -0,04%; 95%-KI [-0,25; 0,17]). Empagliflozin 25 mg+Metformin senkte hingegen den HbA1c in Studie 1245.28 von *baseline* bis Woche 104 signifikant stärker verglichen mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]) (Tabelle 4-97). Um die MWD zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zu berechnen, wurde aus Studie 1245.28 die MWD zwischen Glimepirid+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin benötigt. Dementsprechend wurde die MWD aus Studie 1245.28 mit umgekehrtem Vorzeichen (=*reverse*) (adj. MWD: 0,11%; 95%-KI [0,02; 0,19]) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich der beiden Studien 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen Unterschied in der HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 52/104 gegenüber Glimepirid+Metformin (MWD: -0,15%; 95%-KI [-0,38; 0,08]) (Tabelle 4-98). Somit unterscheidet sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen über 52/104 Wochen nicht vom Ergebnis des Vergleichs über 52 Wochen.

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II zur Veränderung im HbA1c (in %) (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Veränderung von *baseline* bis Woche 52 zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: -0,21%; 95%-KI [-0,42; 0,00]). Linagliptin+Metformin senkte den HbA1c in Studie 1218.20 von *baseline* bis Woche 104 weniger stark als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: 0,20%; 95%-KI [0,11; 0,29]) (Tabelle 4-97). Um die MWD zwischen Emapgliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zu berechnen, wurde aus Studie 1245.28 die MWD zwischen Glimepirid+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin benötigt. Dementsprechend wurde die MWD aus Studie 1245.28 mit umgekehrtem Vorzeichen (=*reverse*) (adj. MWD: -0,20%; 95%-KI [-0,29; -0,11]) eingeschlossen.

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin eine gleichwertige HbA1c-Veränderung gegenüber Glimepirid+Metformin von *baseline* bis Woche 52/104 (MWD: -0,01%; 95%-KI [-0,25; 0,23]) (Tabelle 4-98). Somit unterscheidet sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen über 52/104 Wochen nicht vom Ergebnis des Vergleichs über 52 Wochen.

Responder-Analyse bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich HbA1c <7% nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	1,02 [0,71; 1,45]	1,03 [0,58; 1,82]	0,01 [-0,11; 0,12]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	132	43 (32,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 128, 129					
1245.28					
Woche 52 - FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	690	267 (38,7)	1,00 [0,87; 1,14]	1,03 [0,82; 1,30]	-0,00 [-0,05; 0,05]
Glimepirid +Metformin	715	278 (38,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 120, 121					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	1,12 [0,76; 1,64]	1,21 [0,67, 2,20]	0,03 [-0,08; 0,15]
Linagliptin 5 mg +Metformin	119	34 (28,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 128, 129					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	591	176 (29,78)	0,74 [0,63; 0,86]	0,59 [0,45; 0,77]	-0,11 [-0,16; -0,05]
Glimepirid +Metformin	593	240 (40,47)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 155, 156					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c; Indirekter Vergleiche berechnet mittels Bucher-Methode.

Tabelle 4-100: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse HbA1c <7% (FAS [NCF]-Population) nach 52 Wochen aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,98 [0,67; 1,43]	0,97 [0,55; 1,70]	-0,01 [-0,13; 0,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,82 [0,55; 1,25]	0,73 [0,40; 1,33]	-0,07 [-0,20; 0,05]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I zur responder-*Analyse HbA1c <7% (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)*

Der indirekte Vergleich I stellt die Ergebnisse der Studien 1275.1 und 1245.28 gegenüber. Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1275.1 zeigte sich nach 52 Wochen kein Unterschied bezüglich dem Anteil der Patienten mit HbA1c <7% (RR: 1,02; 95%-KI [0,71; 1,45]) (Tabelle 4-99). Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte diesbezüglich ebenfalls keinen Unterschied (RR: 1,00; 95%-KI [0,87; 1,14] (Tabelle 4-99).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt entsprechend keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 52 Wochen (RR: 0,98; 95%-KI [0,67; 1,43]) (Tabelle 4-100).

Indirekter Vergleich II zur* responder-*Analyse HbA1c <7% (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Der indirekte Vergleich II stellt die Ergebnisse der Studien 1275.1 und 1218.20 gegenüber. Beim Vergleich der Kombinationen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin der Studie 1275.1 unterschied sich die Anzahl der Patienten mit HbA1c <7% nicht signifikant (RR: 1,12; 95%-KI [0,76; 1,64] (Tabelle 4-99). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde ein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7% beobachtet (RR: 0,74; 95%-KI [0,63; 0,86] (Tabelle 4-99).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergibt keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 52 Wochen (RR: 0,82; 95%-KI [0,55; 1,25]) (Tabelle 4-100).

Da die langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels und somit des HbA1c-Wertes das Haupttherapieziel bei der Behandlung des T2DM darstellt, werden für die *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) Sensitivitätsanalysen zum Vergleich von 52 und 104 Wochen angeführt.

Sensitivitätsanalyse der *responder*-Analyse für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) bezüglich Behandlungsdauer 52/104 Wochen

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analysen bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz (%) [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	1,02 [0,71; 1,45]	1,03 [0,58; 1,82]	0,58 [-10,86; 12,01]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	132	43 (32,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 128, 129					
1245.28					
Woche 104 - FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	690	232 (33,6)	1,09 [0,94; 1,27]	1,19 [0,94; 1,51]	2,71 [-2,17; 7,60]
Glimepirid +Metformin	715	221 (30,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 120, 121					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	125	40 (32,0)	1,12 [0,76; 1,64]	1,21 [0,67, 2,20]	3,43 [-8,09; 14,95]
Linagliptin 5 mg +Metformin	119	34 (28,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 128, 129					
1218.20					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	591	124 (21,0)	0,74 [0,61; 0,91]	0,65 [0,49; 0,87]	-7,35 [-12,24; -2,46]
Glimepirid +Metformin	593	168 (28,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 155, 156					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz (%) [95%-KI]
FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; FAS (NCF): Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c; Indirekter Vergleiche berechnet mittels Bucher-Methode ohne p-Wert.					

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) (FAS [NCF]-Population) nach 52/104 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,07 [0,73; 1,57]	1,10 [0,62; 1,95]	0,02 [-0,10; 0,15]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,83 [0,54; 1,28]	0,79 [0,43; 1,45]	-0,04 [-0,16; 0,09]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I zur* responder-*Analyse bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1275.1 zeigte sich nach 52 Wochen kein Unterschied bezüglich dem Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) (RR: 1,02; 95%-KI [0,71; 1,45]) (Tabelle 4-101). Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte diesbezüglich nach 104 Wochen ebenfalls keinen Unterschied (RR: 1,09; 95%-KI [0,94; 1,27]) (Tabelle 4-101). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigte entsprechend keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52/104 Wochen (RR: 1,07; 95%-KI [0,73; 1,57]) (Tabelle 4-102).

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II zur* responder-*Analyse bezüglich HbA1c-Zielwert-Erreichung <7% (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Beim Vergleich der Kombinationen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin der Studie 1275.1 unterscheidet sich die Anzahl der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nicht signifikant (RR: 1,12; 95%-KI [0,76; 1,64] (Tabelle 4-106). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde ein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 104 Wochen beobachtet (RR: 0,74; 95%-KI [0,61; 0,91]) (Tabelle 4-106). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergab keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52/104 Wochen (RR: 0,83 [0,54; 1,28]) (Tabelle 4-100).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten und der indirekten Vergleiche für Veränderung im HbA1c aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52	-	-	-0,07 [-0,15; 0,01][1]
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 104	-	-	-0,11 [-0,19; -0,02][1]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 52 Wochen	1,00 [0,87; 1,14]	1,03 [0,82; 1,30]	-0,19 [-5,28; 4,91][2]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 104 Wochen	1,09 [0,94; 1,27]	1,19 [0,94; 1,51]	2,71 [-2,17; 7,60][2]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52	-	-	-0,11 [-0,34; 0,12][1]
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52/104	-	-	-0,15 [-0,38; 0,08][1]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 52 Wochen	0,98 [0,67; 1,43]	0,97 [0,55; 1,70]	-0,01 [-0,13; 0,12][2]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 52/104 Wochen	1,07 [0,73; 1,57]	1,10 [0,62; 1,95]	0,02 [-0,10; 0,15][2]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52	-	-	0,01 [-0,22; 0,24][1]
Absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52/104	-	-	-0,01 [-1,01; 0,99][1]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 52 Wochen	0,82 [0,55; 1,25]	0,73 [0,40; 1,33]	-0,07 [-0,20; 0,05][2]
Responder-Analyse HbA1c <7% nach 52/104 Wochen	0,83 [0,54; 1,28]	0,79 [0,43; 1,45]	-0,04 [-0,16; 0,09][2]

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins KI: Konfidenzintervall
1: Mittelwertdifferenz der prozentualen Veränderung.
2: Risikodifferenz in %.

Die beiden indirekten Vergleiche zeigen konsistent keinen signifikanten Unterschied bezüglich der HbA1c-Veränderung zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-103). Dies bestätigt sich auch in beiden indirekten Vergleichen der *responder*-Analysen in denen kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen bezüglich dem Anteil an Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen besteht. Die Sensitivitätsanalyse mit 52/104 Wochen zeigt konsistente Ergebnisse, die sich nicht von den Analysen über 52 Wochen unterscheíden. Im direkten Vergleich zeigt die höhere Dosierung von Empagliflozin 25 mg+Metformin von *baseline* bis Woche 104 eine signifikant stärkere HbA1c-Reduktion im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]). Von *baseline* bis Woche 52 ist dieser Effekt nicht signifikant. Auch in den *responder*-Analysen bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 und 104 Wochen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin.

Insgesamt zeigten Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin konsistent keinen Unterschied in der HbA1c-Kontrolle verglichen mit Glimepirid+Metformin.

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

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche therapeutischer Bedarf Modul 3B Abschnitt 3.2.2). Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zeigen, dass mit Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin eine gegenüber der ZVT vergleichbare Blutzuckerkontrolle (HbA1c) erreicht wird (bei einer gleichzeitg geringeren Rate an Hypoglykämien [siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.7]).

4.3.2.1.3.1.2 Gewichtsveränderung– indirekte Vergleiche aus RCT

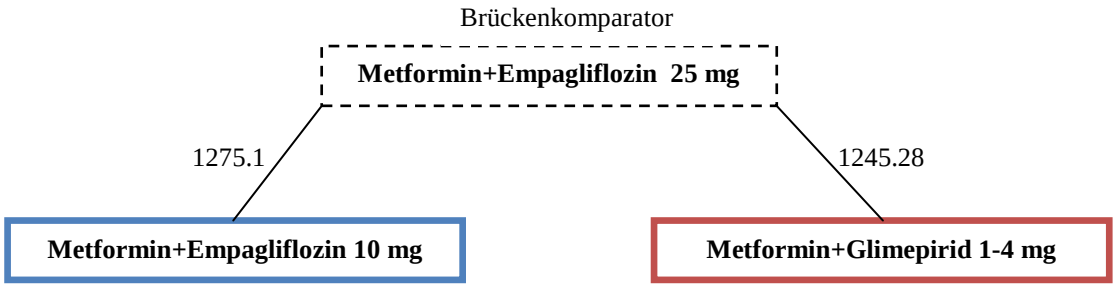
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

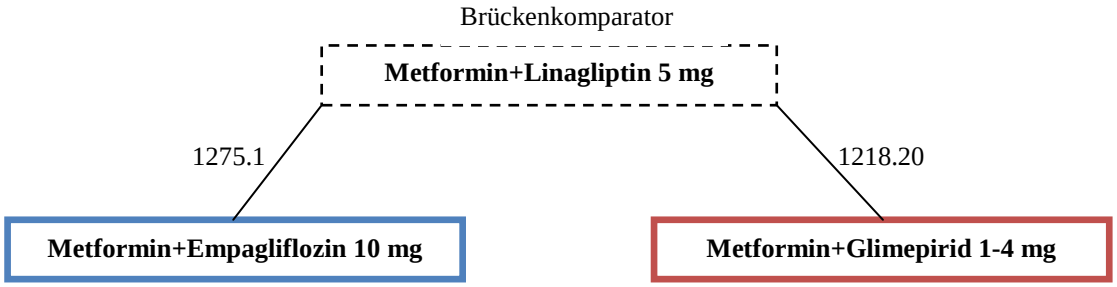
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	**Operationalisierung**
1245.28	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 kg/m² und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 73, 94	
1275.1	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 71, 87	
1218.20	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 und 104 Wochen. FAS (NCF)-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 42, 76	
BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* NCF: *Non-completer considered failure* 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Die absolute Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 52 und 104 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 und 104 Wochen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Die absolute Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 52 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 Wochen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen

Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1218.20

Die absolute Gewichtsveränderung von *baseline* bis Woche 52 und 104 war als zusätzlicher sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß Therapieziel-Vorgabe der NVL definiert als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline)* nach 52 und 104 Wochen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Das Gewicht aller Patienten wurde mit Waagen des gleichen Typs, die zentral bereitgestellt wurden, gemessen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie entsprechend umgesetzt (FAS [NCF]). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Responder-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

Tabelle 4-107: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	107	27 (25,2)	0,67 [0,40; 1,13]	0,61 [0,31; 1,17]	-8,42 [-19,16; 2,32]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	113	19 (16,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 427, 428					
1245.28					
Woche 52 - FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	515	140 (27,2)	13,54 [7,42; 24,72]	18,41 [9,82; 34,51]	25,18 [21,16; 29,20]
Glimepirid +Metformin	548	11 (2,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 792, 793					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	107	27 (25,2)	4,44 [1,79; 11,05]	5,61 [2,05; 15,34]	19,55 [10,01; 29,10]
Linagliptin 5 mg +Metformin	88	5 (5,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.427, 428					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	561	59 (10,5)	3,96 [2,28; 6,90]	4,32 [2,42; 7,71]	7,86 [5,00; 10,73]
Glimepirid +Metformin	565	15 (2,7)			

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 288, 289					

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

Tabelle 4-108: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	20,32 [9,15; 45,14]	30,43 [12,25; 75,57]	0,34 [0,22; 0,45]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	17,59 [6,05; 51,14]	24,14 [7,58; 76,86]	0,27 [0,17; 0,37]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Gewichtsveränderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Bezüglich der absoluten Gewichtsveränderung zeigte sich in Studie 1275.1 von *baseline* bis Woche 52 kein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (adj. MWD: 0,08 kg; 95%-KI [-0,78; 0,94]) (Boehringer Ingelheim 2014m). In der *responder*-Analyse bezüglich dem Anteil der übergewichtigen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) zeigte sich nach 52 Wochen

ebenfalls kein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 0,67; 95%-KI [0,40; 1,13]).

In Studie 1245.28 zeigte sich jedoch, dass Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin das Gewicht von *baseline* bis Woche 52 signifikant stärker senkt (adj. MWD: -4,81 kg; 95%-KI [-5,12; -4,51]) (Boehringer Ingelheim 2014l).

Bezüglich der *responder*-Analyse konnten signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine klinisch relevante Gewichtsreduktion nach 52 Wochen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin erreichen (RR: 13,54; 95%-KI [7,42; 24,72]) (Tabelle 4-107).

Im indirekten Vergleich anhand der beiden Studien 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin von *baseline* bis Woche 52 eine signifikant stärkere absolute Gewichtsreduktion verglichen mit Glimepirid+Metformin (MWD: -4,89 kg; 95%-KI [-5,81; -3,97]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Gleichzeitig erreichen signifikant mehr übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin nach 52 Wochen eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 20,32; 95%-KI [9,15; 45,14]) (Tabelle 4-108).

Indirekter Vergleich II für Gewichtsveränderung (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Bezüglich der absoluten Gewichtsveränderung zeigte sich in Studie 1275.1 von *baseline* bis Woche 52 ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: -2,67 kg; 95%-KI [-3,55; -1,80]) (Boehringer Ingelheim 2014m). Gleichzeitig konnten übergewichtige Patienten nach 52 Wochen Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant häufiger eine Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) erreichen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 4,44; 95%-KI [1,79; 11,05]) (Tabelle 4-107).

In Studie 1218.20 wurde das Gewicht bei Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin von *baseline* bis Woche 52 signifikant stärker gesenkt als bei Patienten mit Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -2,50 kg; 95%-KI [-2,86; -2,14]) (Boehringer Ingelheim 2014i). Die *responder*-Analyse zeigte, dass übergewichtige Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin nach 52 Wochen signifikant häufiger den Zielwert bzgl. Gewichtsabnahme erreichten verglichen mit übergewichtigen Patienten mit Glimepirid+Metformin (RR: 3,96; 95%-KI [2,28; 6,90]).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin eine signifikant stärkere absolute Gewichtsreduktion (MWD: -5,17 kg; 95%-KI [-6,12; -4,22]) (Boehringer Ingelheim 2014e). Gleichzeitig können etwa 18mal so viele übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27

und ≤35 kg/m² bei *baseline*) oder >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) erreichen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 17,59; 95%-KI [6,05; 51,14]) (Tabelle 4-108).

Da die Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) in beiden indirekten Vergleichen signifikante Unterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufweist, werden Sensitivitätsanalysen zum Vergleich von 52 und 104 Wochen angeführt.

Sensitivitätsanalyse der *responder*-Analyse für Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) bezüglich Behandlungsdauer 52/104 Wochen

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analysen bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	107	27 (25,2)	0,67 [0,40; 1,13]	0,61 [0,31; 1,17]	-0,08 [-0,19; 0,02]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	113	19 (16,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 427, 428					
1245.28					
Woche 104 - FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	515	116 (22,5)	9,50 [5,42; 16,63]	12,14 [6,74; 21,87]	0,20 [0,16; 0,24]
Glimepirid+Metformin	548	13 (2,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 792, 793					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	107	27 (25,2)	4,44 [1,79; 11,05]	5,61 [2,05; 15,34]	0,20 [0,10; 0,29]
Linagliptin 5 mg +Metformin	88	5 (5,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.427, 428					
1218.20					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	561	55 (9,8)	2,92	3,12	0,06

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m²) und >10% (BMI >35 kg/m²) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Glimepirid+Metformin	565	19 (3,4)	[1,75; 4,85]	[1,83; 5,34]	[0,04; 0,09]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 288					

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	14,25 [6,62; 30,69]	19,98 [8,27; 48,28]	0,29 [0,17; 0,40]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	12,95 [4,56; 36,77]	17,50 [5,62; 54,53]	0,26 [0,16; 0,36]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I für* responder-*Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei* baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei* baseline*) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte nach 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich dem Anteil der übergewichtigen Patienten, die eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten

mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) (RR: 0,67; 95%-KI [0,40; 1,13]) erreichen. In Studie 1245.28 zeigte sich jedoch, dass signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen eine signifikante, klinisch relevante Gewichtsreduktion im Vergleich zu Glimepirid+Metformin erreichten (RR: 9,50; 95%-KI [5,42; 16,63]) (Tabelle 4-109).

Der indirekte Vergleich anhand der beiden Studie 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigt, dass signifikant mehr übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) oder >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) (RR: 14,25; 95%-KI [6,62; 30,69]) erreichen (Tabelle 4-110). Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen bezüglich 52/104 Wochen unterscheidet sich somit nicht von der Analyse über 52 Wochen.

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II für* responder-*Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei* baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei* baseline*) (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Übergewichtige Patienten konnten nach 52 Wochen Empagliflozin 10 mg+Metformin signifikant häufiger eine Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) erreichen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 4,44; 95%-KI [1,79; 11,05]). Übergewichtige Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin wiederum erreichten den Zielwert bzgl. Gewichtsreduktion nach 104 Wochen signifikant häufiger als übergewichtige Patienten mit Glimepirid+Metformin (RR: 2,92; 95%-KI [1,75; 4,85]) (Tabelle 4-109).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin erreichen etwa 13mal so viele übergewichtige Patienten nach 52/104 Wochen mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 12,95; 95%-KI [4,56; 36,77]) (Tabelle 4-110). Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen bezüglich 52/104 Wochen unterscheidet sich somit nicht von der Analyse über 52 Wochen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52/104 Wochen aus RCT

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 52 Wochen	13,54 [7,42; 24,72]	18,41 [9,82; 34,51]	0,25 [0,21; 0,29]
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 104 Wochen	9,50 [5,42; 16,63]	12,14 [6,74; 21,87]	0,20 [0,16; 0,24]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 52 Wochen	20,32 [9,15; 45,14]	30,43 [12,25; 75,57]	0,34 [0,22; 0,45]
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 52/104 Wochen	14,25 [6,62; 30,69]	19,98 [8,27; 48,28]	0,29 [0,17; 0,40]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 52 Wochen	17,59 [6,05; 51,14]	24,14 [7,58; 76,86]	0,27 [0,17; 0,37]
Responder-Analyse Gewichtsreduktion >5 bzw. >10% nach 52/104 Wochen	12,95 [4,56; 36,77]	17,50 [5,62; 54,53]	0,26 [0,16; 0,36]
HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins KI: Konfidenzintervall			

Beide indirekten Vergleiche zeigen konsistent, dass signifikant mehr übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin eine signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) erreichen verglichen mit Glimepirid+Metformin. Dabei waren die relativen Risiken über 52 Wochen etwas höher als über 104 Wochen Tabelle 4-111. Die Ergebnisse sind ebenfalls konsistent mit dem direkten Vergleich der höheren Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin nach 52 und nach 104 Wochen. Auch hier zeigte Empagliflozin zu beiden Zeitpunkten signifikante Effekte. Alle Effektschätzer sind konsistent signifikant und weisen in dieselbe Richtung (Tabelle 4-111).

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

Der Vermeidung einer Gewichtszunahme kommt im Behandlungsalltag von Typ-2-Diabetikern eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert und das metabolische Syndrom verstärkt (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3B). Da die Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff+Metformin mit Nachteilen wie Gewichtszunahme und einem gesteigerten Risiko für Hypoglykämien verbunden ist, besteht Bedarf an neuen Medikamenten, die eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle bieten und dabei weniger Nachteile als die Sulfonylharnstoff+Metformin aufweisen. Mit der Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin kann nicht nur der Nachteil einer Gewichtszunahme vermieden, sondern darüberhinaus auch eine Gewichtsabnahme in klinisch signifikantem Ausmaß erreicht werden. Eine ausführliche Diskussion hierzu ist in Abschnitt 3.2.2 therapeutischer Bedarf von Modul 3 B dargestellt.

4.3.2.1.3.1.3 Blutdruckänderung – indirekte Vergleiche aus RCT

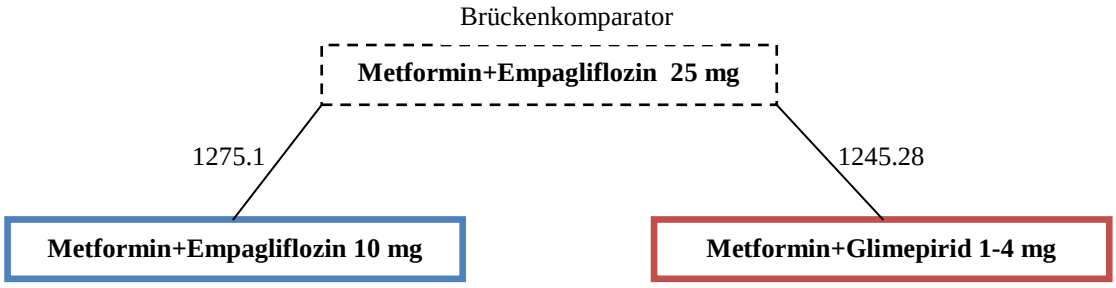
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

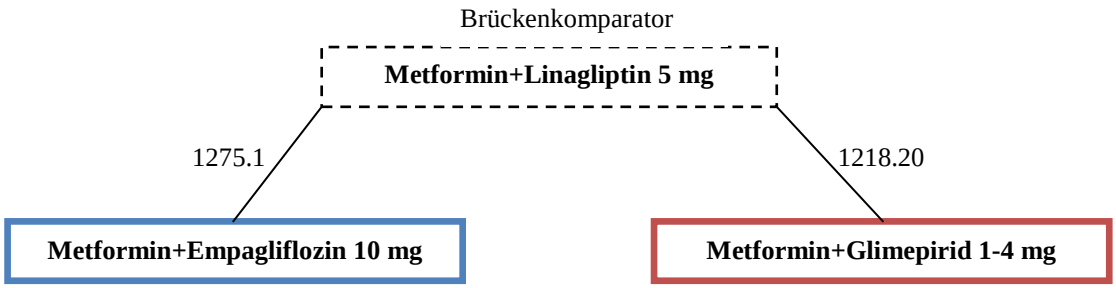
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Blutdruckänderung

Studie	Operationalisierung
1245.28	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 und 104 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 73, 93	
1275.1	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. FAS (NCF-H)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 71, 87	
1218.20	*Responder*-Analyse: Anteil der Patienten mit einem SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 und 104 Wochen. Bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. FAS (NCF)-Population[1].
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 56, 79	
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set*; H: Antihypertensive Therapie; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*; NCF: *Non-completers considered failure*; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure);* TS: *Treated set* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.	

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

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

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruckänderung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Die Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 52 und 104 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß NVL (Bundesärztekammer et al. 2013a) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 und 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline.* SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Die Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 52 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß NVL (Bundesärztekammer et al. 2013a) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung

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

Studie 1218.20

Die Blutdruckänderung von *baseline* bis Woche 52 und 104 im SBP sowie im DBP war als zentraler sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt. Die *responder*-Analyse war gemäß NVL (Bundesärztekammer et al. 2013a) definiert als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 und 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*. SBP und DBP wurden zusammen mit der Pulsrate ermittelt, nachdem der Patient fünf Minuten in einer sitzenden Position geruht hatte. Der Blutdruck wurde dreimal hintereinander gemessen und der Mittelwert in den elektronischen Fragebogen eingetragen. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte sichergestellt war. Das ITT-Prinzip in dieser Studie wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Responder-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)

Tabelle 4-115: Ergebnisse für *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	1,17 [0,88; 1,56]	1,40 [0,79; 2,49]	0,08 [-0,06; 0,22]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	92	49 (53,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 679, 680					
1245.28					
Woche 52 - FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	521	247 (47,4)	1,43 [1,23; 1,67]	1,83 [1,43, 2,35]	0,14 [0,08; 0,20]
Glimepirid+Metformin	538	178 (33,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 1317, 1318					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	1,03 [0,74; 1,43]	1,03 [0,57; 1,89]	0,01 [-0,14; 0,16]
Linagliptin 5 mg +Metformin	77	34 (44,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 679, 680					
1218.20					
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	615	233 (37,9)	0,88 [0,77; 1,01]	0,81 [0,64; 1,02]	-0,05 [-0,10; 0,00]
Glimepirid+Metformin	607	261 (43,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 413, 414					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure;* SBP*:* Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*) 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.					

Tabelle 4-116: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,22 [0,88; 1,69]	1,33 [0,72; 2,48]	0,07 [-0,09; 0,22]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,91 [0,63; 1,30]	0,85 [0,45; 1,62]	-0,04 [-0,20; 0,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1275.1 zeigte sich von *baseline* bis Woche 52 kein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten Reduktion des SBP und DBP (adj. MWD: SBP: -1,0 mmHg; 95%-KI [-3,7; 1,7]; DBP: -0,6 mmHg; 95%-KI [-2,3; 1,1]) (Boehringer Ingelheim 2014m). Bezüglich dem Anteil der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 52 Wochen ebenfalls kein Unterschied (RR: 1,17; 95%-KI [0,88; 1,56]).

Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1245.28 zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SBP und DBP

zugunsten von Empagliflozin (adj. MWD: SBP: -5,9 mmHg; 95%-KI [-7,1; -4,6]; DBP: -2,8 mmHg; 95%-KI [-3,6; -2,1]). Bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nach 52 Wochen ebenfalls ein signifikanter Unterschied (RR: 1,43 95%-KI [1,23; 1,67]) (Tabelle 4-115).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin kann für Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich der absoluten Veränderung im SBP und DBP ein signifikanter Unterschied gegenüber Glimepirid+Metformin gezeigt werden (MWD: SBP: -4,90 mmHg; 95%-KI [-7,89; -1,91]; DBP: -2,20 mmHg; 95%-KI [-4,13; -0,27]) (Boehringer Ingelheim 2014c). Dieser Unterschied ist in der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei *baseline* nicht signifikant (RR: 1,22; 95%-KI [0,88; 1,69]) (Tabelle 4-116).

Indirekter Vergleich II für Blutdruckänderung (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Beim Vergleich der Kombinationen der absoluten Blutdruckänderung des SBP und DBP in der Studie 1275.1 zeigte Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen Unterschied gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD: SBP: -2,1 mmHg; 95%-KI [-4,9; 0,7]; DBP: -0,5 mmHg; 95%-KI [-2,2; 1,2]) (Boehringer Ingelheim 2014m). Bei der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* war der Vergleich ebenfalls nicht signifikant (RR: 1,03; 95%-KI [0,74; 1,43]).

Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der absoluten Blutdruckänderung im SBP und DBP verzeichnet (adj. MWD: SBP: 0,47 mmHg; 95%-KI [-0,86; 1,79]; DBP: -0,49 mmHg; 95%-KI [-1,27; 0,30]) (Boehringer Ingelheim 2014i). Bei der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* war der Vergleich ebenfalls nicht signifikant (RR: 0,88; 95%-KI [0,77; 1,01]) (Tabelle 4-115).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergibt entsprechend keinen signifikanten Unterschied, weder in der absoluten Blutdruckänderung des SBP und DBP (MWD: SBP: -1,63 mmHg; 95%-KI [-4,68; 1,42]; DBP: -0,99 mmHg; 95%-KI [-2,92; 0,94]) (Boehringer Ingelheim 2014e), noch in der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* (RR: 0,91; 95%-KI [0,63; 1,30]) (Tabelle 4-116).

Da der Blutdruckänderung eine zentrale Rolle im Wirkprofil von Empagliflozin zukommt, werden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Behandlungsdauer von 52 und 104 Wochen angeführt.

Sensitivätsanalyse der *responder*-Analyse für SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) bezüglich Behandlungsdauer 52/104 Wochen

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der *responder*-Analyse bezüglich SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	1,17 [0,88; 1,56]	1,40 [0,79; 2,49]	0,08 [-0,06; 0,22]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	92	49 (53,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 679, 680					
1245.28					
Woche 104 - FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	521	210 (40,3)	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	0,16 [0,10; 0,21]
Glimepirid+Metformin	538	133 (24,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 1317,1318					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	99	45 (45,5)	1,03 [0,74; 1,43]	1,03 [0,57; 1,89]	0,01 [-0,14; 0,16]
Linagliptin 5 mg +Metformin	77	34 (44,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 679, 680					
1218.20					
Woche 104 – FAS (NCF)-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	615	204 (33,2)	0,95 [0,82; 1,12]	0,94 [0,74; 1,19]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Glimepirid+Metformin	607	211 (34,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 413, 414					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); FAS: *Full analysis set;* H: Antihypertensive Therapie; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure;* SBP*:* Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*) 1: FAS (NCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert ermittelt wurde; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und mindestens über die Studiendauer behandelt wurden; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.					

Tabelle 4-118: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen für indirekte Vergleiche für *responder*-Analyse SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52/104 Wochen (FAS [NCF]-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,39 [0,99; 1,96]	1,50 [0,80; 2,82]	0,08 [-0,07; 0,23]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,98 [0,68; 1,42]	0,98 [0,52; 1,87]	-0,00 [-0,16; 0,15]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I für* responder*-Analyse SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu* baseline*) (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Beim Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Empagliflozin 10 mg+Metformin in Studie 1275.1 zeigte sich nach 52 Wochen kein Unterschied bezüglich dem Anteil der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg (RR: 1,17; 95%-KI [0,88; 1,56]). Der Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin nach 104 Wochen in Studie 1245.28 zeigte diesbezüglich hingegen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Empagliflozin (RR: 1,63; 95%-KI [1,36; 1,95]) (Tabelle 4-117).

Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und

Glimepirid+Metformin bezüglich der Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck festgestellt werden (RR: 1,39; 95%-KI [0,99; 1,96]) (Tabelle 4-118). Somit unterscheiden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen nicht von den Ergebnissen nach 52 Wochen.

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II für* responder-*Analyse SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu* baseline*) (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Beim Vergleich der Kombinationen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin der Studie 1275.1 unterschied sich die Anzahl der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg nicht signifikant (RR: 1,03; 95%-KI [0,74; 1,43]). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin in Studie 1218.20 wurde nach 104 Wochen diesbezüglich ebenfalls kein signifikanter Unterschied beobachtet (RR: 0,95; 95%-KI [0,82; 1,12]) (Tabelle 4-117).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin ergab keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit Blutdruckreduktion auf SBP/DBP <140/90 mmHg (RR: 0,98; 95%-KI [0,68; 1,42] (Tabelle 4-118). Somit unterscheiden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen nicht von den Ergebnissen nach 52 Wochen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderung

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Blutdruckänderungen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 Wochen	1,43 [1,23; 1,67]	1,83 [1,43, 2,35]	0,14 [0,08; 0,20]
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 104 Wochen	1,63 [1,36; 1,95]	2,09 [1,60; 2,72]	0,16 [0,10; 0,21]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 Wochen	1,22 [0,88; 1,69]	1,33 [0,72; 2,48]	0,07 [-0,09; 0,22]
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52/104 Wochen	1,39 [0,99; 1,96]	1,50 [0,80; 2,82]	0,08 [-0,07; 0,23]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 Wochen	0,91 [0,63; 1,30]	0,85 [0,45; 1,62]	-0,04 [-0,20; 0,12]
Responder-Analyse Blutdruckreduktion SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52/104 Wochen	0,98 [0,68; 1,42]	0,98 [0,52; 1,87]	-0,003 [-0,16; 0,15]
DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); KI: Konfidenzintervall; SBP*:* Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*)			

Beide indirekten Vergleiche zeigen, dass bei Empagliflozin 10 mg+Metformin die *responder*-Rate bzgl. Blutdrucksenkung (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nicht statistisch signifikant unterschiedlich war im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. Dies war sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen der Fall. Dabei waren die Effektschätzer im indirekten Vergleich I zugunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin, während sie im indirekten Vergleich II neutral waren. Im direkten Vergleich erreichten signifikant mehr Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin einen kontrollierten Blutdruck von SBP/DBP <140/90 mmHg nach 52 und 104 Wochen (Tabelle 4-119).

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

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009a) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert werden können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Die Zweifachtherapie Empagliflozin 25 mg+Metformin führte gegenüber Glimepirid+Metformin zu einer höheren Rate von Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*, die einen SBP/DBP <140/90 mmHg erreichten. Die Zweifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck, verglichen mit Glimepirid+Metformin. (vergleiche Abschnitt 3.2.2 therapeutischer Bedarf in Modul 3 B).

4.3.2.1.3.1.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

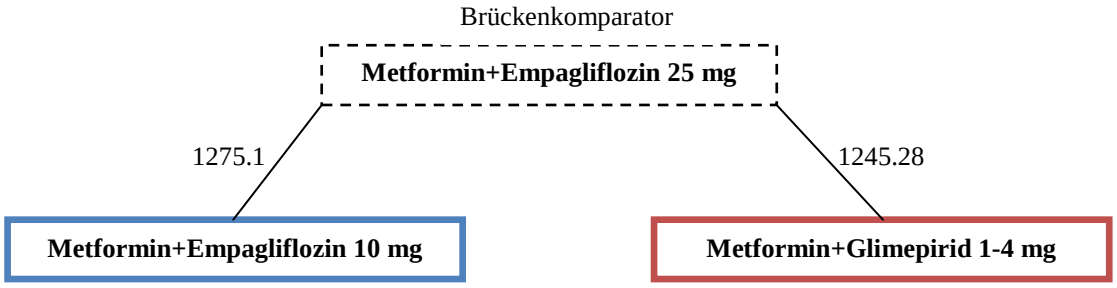
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

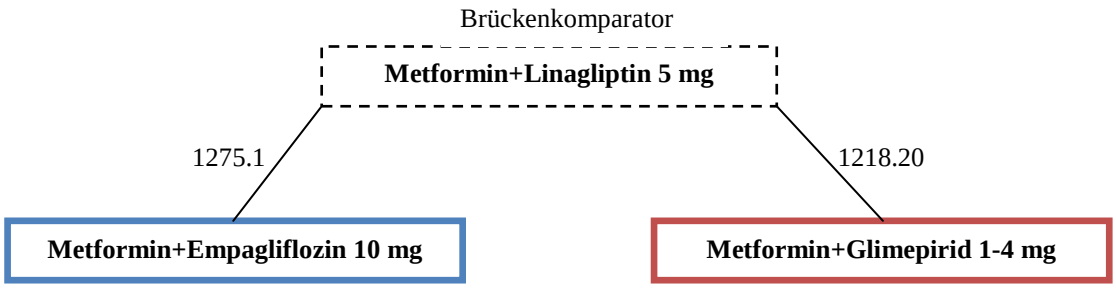
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Met-formin	Empagliflozin 25 mg+Met-formin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	**1245.28**		●	●	
1	**1275.1**	●	●		●
1	**1218.20**			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74, 75, 98	
1275.1	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 87, 88, 89, 90, 284	
1218.20	Gesamtrate UE: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während 52 Wochen. TS-Population[1] UE von besonderer Bedeutung. TS-Population[1]: Anteil der Patienten mit einer der folgenden Nebenwirkungen während 52 Wochen: • Harnwegsinfektionen • Genitalinfektionen • MACE-3 (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 44, 55, 79	
MACE: *Major adverse cardiovascular event;* TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischem 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-3-Ereignisses betrachtet.

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

Anders als Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, haben MACE-3-Ereignisse einen besonderen Stellenwert zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von neuen Antidiabetika. Der kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichen Myokardinfarkts sowie tödlichen Schlaganfalls), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall.

Dabei wurde die Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse durch das unabhängige CEC-Board durchgeführt.

Die Studie 1245.28 war aufgrund der Dauer von 104 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

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

Studie 1275.1

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischem 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-3-Ereignisses betrachtet.

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

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

Die Studie 1275.1 war aufgrund der Dauer von 52 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Empagliflozin im Vergleich zu Linagliptin in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

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

Studie 1218.20

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

Als UE von besonderer Bedeutung werden hier Ereignisse betrachtet, die aus medizinischer Sicht von besonderem Wirkstoffgruppen-spezifischem 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-3-Ereignisses betrachtet.

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

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

Die Studie 1218.20 war aufgrund der Dauer von 104 Wochen, der Zahl der eingeschlossenen Patienten und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen nicht darauf

ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf MACE-3 zu treffen.

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

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

Gesamtrate UE

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit UE n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	96 (68,6)	1,07 [0,92; 1,24]	1,25 [0,74; 2,09]	0,04 [-0,06; 0,15]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	103 (73,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1113, 1114					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	591 (77,3)	0,96 [0,91; 1,01]	0,83 [0,65; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Glimepirid+Metformin	780	627 (80,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2192, 2193					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	96 (68,6)	1,00 [0,85; 1,17]	0,98 [0,59; 1,64]	-0,00 [-0,11; 0,11]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	91 (68,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1113, 1114					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	611 (78,7)	0,92 [0,88; 0,97]	0,63 [0,49; 0,82]	-0,07 [-0,10; -0,03]
Glimepirid+Metformin	775	662 (85,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 633, 634					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-124: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Gesamtrate UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,90 [0,77; 1,06]	0,67 [0,38; 1,18]	-0,08 [-0,19; 0,04]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,92 [0,78; 1,08]	0,62 [0,35; 1,11]	-0,07 [-0,19; 0,05]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Empagliflozin 25 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen keinen Unterschied zu Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich der Gesamtrate UE (RR: 1,07; 95%-KI [0,92; 1,24]. Der Unterschied von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 52 Wochen war ebenfalls nicht signifikant (RR: 0,96; 95%-KI [0,91; 1,01]) (Tabelle 4-123). Dementsprechend zeigt auch der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen Unterschied in der Gesamtrate UE (RR: 0,90; 95%-KI [0,77; 1,06]) (Tabelle 4-124).

Indirekter Vergleich II für Gesamtrate UE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Es konnte während 52 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptlin 5 mg+Metformin (RR: 1,00; 95%-KI [0,85; 1,17]) in Studie 1275.1 kein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate UE festgestellt werden. In Studie 1218.20 zeigte Linagliptlin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin während 52 Wochen (RR: 0,92; 95%-KI [0,88; 0,97]) einen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtrate UE (Tabelle 4-123). Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ist die Gesamtrate UE vergleichbar (RR: 0,92; 95%-KI [0,78; 1,08]) (Tabelle 4-124).

UE von besonderem Interesse - Harnwegsinfektionen

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegs-infektionen n (%)	Relatives Risiko[2] [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	16 (11,4)	1,18 [0,63; 2,20]	1,21 [0,60; 2,47]	0,02 [-0,06; 0,10]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	19 (13,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2760, 2761					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	77 (10,1)	1,27 [0,92; 1,74]	1,30 [0,91; 1,84]	0,02 [-0,01; 0,05]
Glimepirid+Metformin	780	62 (7,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5907, 5908					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	16 (11,4)	0,75 [0,41; 1,39]	0,72 [0,36; 1,46]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	20 (15,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2760, 2761					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	48 (6,2)	1,26 [0,83; 1,91]	1,28 [0,83; 1,99]	0,01 [-0,01; 0,04]
Glimepirid+Metformin	775	38 (4,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1392, 1393					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,07 [0,53; 2,16]	1,07 [0,49; 2,37]	0,00 [-0,08; 0,08]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,95 [0,45; 1,99]	0,92 [0,40; 2,12]	-0,02 [-0,11; 0,06]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Harnwegsinfektionen (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Weder im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 1,18; 95%-KI [0,63; 2,20]) noch im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,27; 95%-KI [0,92; 1,74]) zeigten sich Unterschiede bezüglich Harnwegsinfektionen (Tabelle 4-125). Auch der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin zeigt keinen Unterschied in der Rate der Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (RR: 1,07; 95%-KI [0,53; 2,16]) (Tabelle 4-126).

Indirekter Vergleich II für Harnwegsinfektionen (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin erlitten während 52 Wochen etwa gleich häufig Harnwegsinfektionen wie Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,75; 95%-KI [0,41; 1,39]). Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin unterschieden sich auch nicht von denen mit Glimepirid+Metformin bezüglich der Rate an Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (RR: 1,26; 95%-KI [0,83; 1,91]) (Tabelle 4-125). Der indirekte Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ergibt dementsprechend keinen Unterschied bezüglich der Harnwegsinfektionen während 52 Wochen (RR: 0,95; 95%-KI [0,45; 1,99]) (Tabelle 4-126).

UE von besonderem Interesse - Genitalinfektionen

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Genitalinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genitalinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	1,08 [0,50; 2,37]	1,13 [0,48; 2,66]	0,01 [-0,06; 0,07]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	12 (8,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2762, 2763					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	71 (9,3)	6,03 [3,30; 11,03]	6,57 [3,53; 12,22]	0,08 [0,06; 0,10]
Glimepirid+Met-formin	780	12 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5909, 5910					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	3,46 [0,99; 12,12]	3,68 [1,00; 13,57]	0,06 [0,00; 0,11]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2762, 2763					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	7 (0,9)	0,70 [0,27; 1,83]	0,70 [0,26; 1,84]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Glimepirid+Met-formin	775	10 (1,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1461, 1462					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Tabelle 4-128: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Genitalinfektionen während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	5,57 [2,07; 14,98]	6,00 [2,09; 17,24]	0,07 [0,00; 0,14]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	2,42 [0,50; 11,73]	2,55 [0,50; 12,93]	0,05 [0,00; 0,10]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte nach 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich dem Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen (RR: 1,08; 95%-KI [0,50; 2,37]). Empagliflozin 25 mg+Metformin wiederum löste in Studie 1245.28 während 52 Wochen häufiger Genitalinfektionen aus als Glimepirid+Metformin (RR: 6,03; 95%-KI [3,30; 11,03]) (Tabelle 4-127). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin ebenfalls eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen während 52 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 5,57; 95%-KI [2,07; 14,98]) (Tabelle 4-128).

Indirekter Vergleich II für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin, die nicht statistisch signifikant war (RR: 3,46; 95%-KI [0,99; 12,12]). Linagliptin 5 mg+Metformin wiederum zeigte tendenziell eher eine niedrigere Genitalinfektionsrate während 52 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin, die nicht statistisch signifikant war (RR: 0,70; 95%-KI [0,27; 1,83]) (Tabelle 4-127). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Rate an Genitalinfektionen während 52 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 2,42; 95%-KI [0,50; 11,73]) (Tabelle 4-128).

Da Empagliflozin im ersten indirekten Vergleich einen signifikanten Unterschied zu Glimepirid+Metformin bezüglich Genitalinfektionen zeigt und diese darüber hinaus eine

bekannte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren darstellen, werden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Behandlungsdauer von 52/104 Wochen dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für Genitalinfektionen bezüglich Behandlungsdauer 52/104 Wochen

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen der Genitalinfektionen während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genitalinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	1,08 [0,50; 2,37]	1,13 [0,48; 2,66]	0,01 [-0,06; 0,07]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	12 (8,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2762, 2763					
1245.28					
Woche 104 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	90 (11,8)	5,40 [3,25; 8,98]	6,01 [3,54; 10,19]	0,10 [0,07; 0,12]
Glimepirid+Met-formin	780	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 5921, 5922					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	11 (7,9)	3,46 [0,99; 12,12]	3,68 [1,00; 13,57]	0,06 [0,00; 0,11]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2762, 2763					
1218.20					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	10 (1,3)	0,83 [0,36; 1,92]	0,83 [0,36; 1,93]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Glimepirid+Met-formin	775	12 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1461, 1462					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genitalinfektionen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*					
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.					
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.					

Tabelle 4-130: Ergebnisse aus Sensitivitäsanalysen der indirekten Vergleiche für Genitalinfektionen während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	5,93 [2,33; 15,10]	6,63 [2,43; 18,10]	0,10 [0,03; 0,17]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	2,88 [0,64; 12,97]	3,04 [0,65; 14,35]	0,05 [0,00; 0,11]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte nach 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich dem Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen (RR: 1,08; 95%-KI [0,50; 2,37]). Bei Empagliflozin 25 mg+Metformin traten in Studie 1245.28 während 104 Wochen häufiger Genitalinfektionen auf als bei Glimepirid+Metformin (RR: 5,40; 95%-KI [3,25; 8,98]) (Tabelle 4-129). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin ebenfalls eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen während 52/104 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 5,93; 95%-KI [2,33; 15,10]) (Tabelle 4-130). Somit entsprechen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen den Ergebnissen nach 52 Wochen.

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II für Genitalinfektionen (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin, die allerdings nicht statistisch signifikant war (RR: 3,46; 95%-KI [0,99; 12,12]). Linagliptin 5 mg+Metformin zeigte tendenziell eher eine niedrigere Genitalinfektionsrate während 104 Wochen verglichen mit

Glimepirid+Metformin, die allerdings nicht statistisch signifikant war (RR: 0,83; 95%-KI [0,36; 1,92]) (Tabelle 4-129). Im indirekten Vergleich zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Rate an Genitalinfektionen während 52/104 Wochen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 2,88; 95%-KI [0,64; 12,97]) (Tabelle 4-130). Somit entsprechen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen den Ergebnissen nach 52 Wochen.

UE von besonderem Interesse – MACE-3-Ereignisse

Tabelle 4-131: Ergebnisse für MACE-3 während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,06]	n.k.	-0,01 [-0,03; 0,01]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 3207, 3208					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	9 (1,2)	1,84 [0,62; 5,45]	1,85 [0,62; 5,54]	0,01 [-0,00; 0,01]
Glimepirid+Met-formin	780	5 (0,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 6918, 6919					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	1 (0,7)	0,94 [0,06; 14,92]	0,93 [0,06; 15,10]	-0,00 [-0,02; 0,02]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	1 (0,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 3207, 3208					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	3 (0,4)	0,18 [0,05; 0,60]	0,17 [0,05; 0,59]	-0,02 [-0,03; -0,01]
Glimepirid+Met-formin	775	17 (2,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1599, 1600					

KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-132: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	0,01 [-0,00; 0,03]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,17 [0,01; 3,41]	0,16 [0,01; 3,42]	-0,02 [-0,04; 0,00]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar			

Indirekter Vergleich I für MACE-3-Ereignisse (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Es wurde während 52 Wochen weder zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 0,33; 95%-KI [0,01; 8,06]), noch zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ein Unterschied im Auftreten von MACE-3-Ereignissen festgestellt (RR: 1,84; 95%-KI [0,62; 5,45]) (Tabelle 4-131).

Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin gibt es ebenfalls keinen Unterschied bezüglich MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen (RD: 0,01; 95%-KI [-0,00; 0,03]) (Tabelle 4-132).

Indirekter Vergleich II für MACE-3-Ereignisse (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Rate an MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen war bei Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin vergleichbar (RR: 0,94; 95%-KI [0,06; 14,92]). Linagliptin 5 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen deutlich reduzierte Raten an MACE-3-Ereignissen gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 0,18; 95%-KI [0,05; 0,60]) (Tabelle 4-131). Der indirekte Vergleich ergibt entsprechend für Empagliflozin 10 mg+Metformin ein geringeres RR für MACE-3-Ereignisse verglichen mit Glimepirid+Metformin, das aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen nicht statistisch signifikant ist (RR: 0,17; 95%-KI [0,01; 3,41]) (Tabelle 4-132).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche (inklusive Sensitivitätsanalyse bei signifikanten Ergebnissen) für Gesamtrate UE und UE von besonderem Interesse aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Gesamtrate UE während 52 Wochen	0,96 [0,91; 1,01]	0,83 [0,65; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Harnwegsinfektionen während 52 Wochen	1,27 [0,92; 1,74]	1,30 [0,91; 1,84]	0,02 [-0,01; 0,05]
Genitalinfektionen während 52 Wochen	6,03 [3,30; 11,03]	6,57 [3,53; 12,22]	0,08 [0,06; 0,10]
Genitalinfektionen während 104 Wochen	5,40 [3,25; 8,98]	6,01 [3,54; 10,19]	0,10 [0,07; 0,12]
MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen	1,84 [0,62; 5,45]	1,85 [0,62; 5,54]	0,00 [-0,00; 0,01]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 52 Wochen	0,90 [0,77; 1,06]	0,67 [0,38; 1,18]	-0,08 [-0,19; 0,04]
Harnwegsinfektionen während 52 Wochen	1,07 [0,53; 2,16]	1,07 [0,49; 2,37]	0,00 [-0,08; 0,08]
Genitalinfektionen während 52 Wochen	5,57 [2,07; 14,98]	6,00 [2,09; 17,24]	0,07 [0,00; 0,14]
Genitalinfektionen während 52/104 Wochen	5,93 [2,33; 15,10]	6,63 [2,43; 18,10]	0,10 [0,03; 0,17]
MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen	n.k.	n.k.	0,01 [-0,00; 0,03]

Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Gesamtrate UE während 52 Wochen	0,92 [0,78; 1,08]	0,62 [0,35; 1,11]	-0,07 [-0,19; 0,05]
Harnwegsinfektionen während 52 Wochen	0,95 [0,45; 1,99]	0,92 [0,40; 2,12]	-0,02 [-0,11; 0,06]
Genitalinfektionen während 52 Wochen	2,42 [0,50; 11,73]	2,55 [0,50; 12,93]	0,05 [0,00; 0,10]
Genitalinfektionen während 52/104 Wochen	2,88 [0,64; 12,97]	3,04 [0,65; 14,35]	0,05 [0,00; 0,11]
MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen	0,17 [0,01; 3,41]	0,16 [0,01; 3,42]	-0,02 [-0,04; 0,00]
KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; n.k.: Nicht kalkulierbar			

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigt konsistent in beiden indirekten Vergleichen keinen Unterschied zu Glimepirid+Metformin bezüglich Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen. Im direkten Vergleich der höheren Dosierung Empaglilfozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin zeigten sich diesbezüglich ebenfalls keine Unterschiede.

Im indirekten Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über die Studien 1275.1/1245.28 sowie im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin werden bei Patienten mit Empagliflozin während 52 und 104 Wochen signifikant häufiger Genitalinfektionen festgestellt. Im indirekten Vergleich II zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen signifikanten Unterschied zu Glimepirid+Metformin in den Genitalinfektionen während 52 und 104 Wochen.

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

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes von Nebenwirkungen und von Folgekomplikationen (vergleiche Abschnitt 3.2.2 therapeutischer Bedarf in Modul 3B). Die Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin zeigte gegenüber Glimepirid+Metformin ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil bzgl. der Endpunkte Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen und MACE-3-Ereignissen. Empagliflozin+Metformin zeigte einen geringen Effekt bezüglich Häufigkeit der Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014g). Die Genitalinfektionen sind in den meisten Fällen mild und singuläre Ereignisse und lassen sich mit Standardtherapien behandeln. Damit fügt sich Empagliflozin aus Sicht der Verträglichkeit gut in den deutschen Versorgungskontext ein.

4.3.2.1.3.1.5 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT

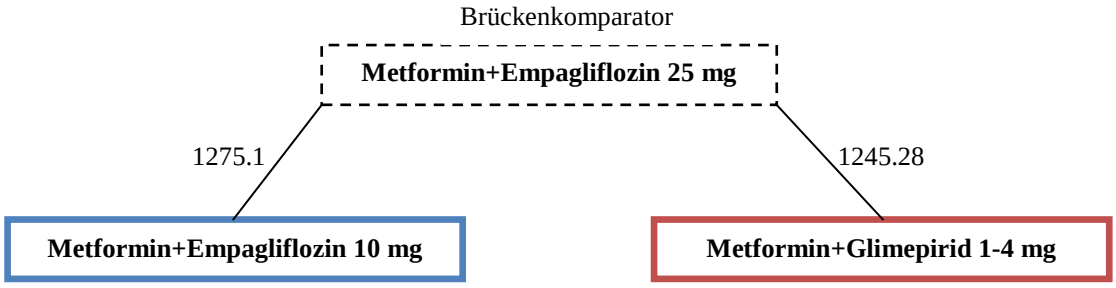
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

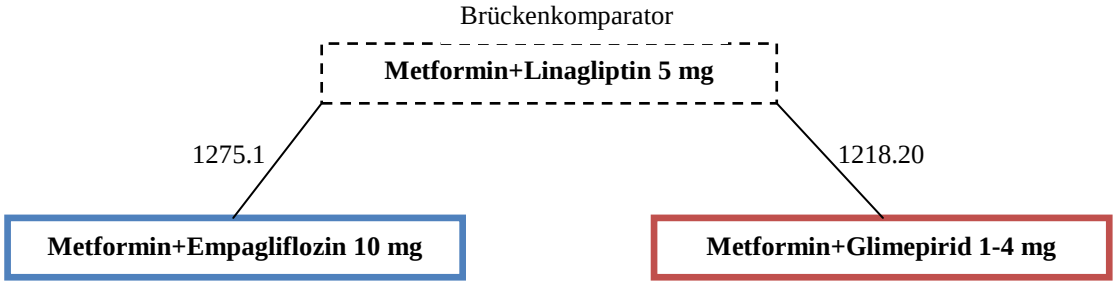
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74, 94	
1275.1	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 87, 88, 111	
1218.20	Anteil der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 55, 79	
TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population*:* Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als

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

Studie 1275.1

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

Studie 1218.20

Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer aufgetreten ist, nachdem er die Einverständniserklärung abgegeben hat, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Behandlung bereits begonnen hatte und das Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stand. Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil der Patienten, die mindestens ein UE zwischen der ersten Einnahme der Studienmedikation nach Randomisierung bis sieben Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation berichtet hatten, welches unmittelbar zum Studienabbruch führte. Wenn ein Patient die Studie vorzeitig beendete oder die Einverständniserklärung zurückzog, wurde der Grund in einem Dokumentationsbogen aufgenommen Der Endpunkt wurde anhand aller Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (TS-

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

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

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	9 (6,4)	0,44 [0,14; 1,40]	0,43 [0,13; 1,44]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	4 (2,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1117, 1118					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	33 (4,3)	1,68 [0,97; 2,91]	1,71 [0,97; 3,01]	0,02 [-0,00; 0,04]
Glimepirid +Metformin	780	20 (2,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2196, 2197					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	9 (6,4)	2,12 [0,67; 6,72]	2,20 [0,66; 7,33]	0,03 [-0,02; 0,08]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	4 (3,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1117, 1118					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	42 (5,4)	0,58 [0,40; 0,83]	0,55 [0,37; 0,82]	-0,04 [-0,07; -0,01]
Glimepirid+Met-formin	775	73 (9,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 771, 772					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-138: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	3,81 [1,06; 13,67]	4,03 [1,07; 15,21]	0,05 [0,00; 0,11]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,22 [0,36; 4,09]	1,21 [0,34; 4,29]	-0,01 [-0,06; 0,05]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für Studienabbrüche aufgrund von UE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin (4 Patienten [2,8%]) brachen die Studie aufgrund von UE etwas seltener ab als die mit Empagliflozin 10 mg+Metformin (9 Patienten [6,4%]); dies war nicht statistisch signifikant (RR: 0,44; 95%-KI [0,14; 1,40]). Gleichzeitig brachen verglichen mit Glimepirid+Metformin (20 Patienten [2,6%]) mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin (33 Patienten [4,3%]) die Studie aufgrund von UE ab, was ebenfalls nicht statistisch signifikant war (RR: 1,68; 95%-KI [0,97; 2,91]) (Tabelle 4-137). Im indirekten Vergleich brechen signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin die Studie aufgrund von UE ab (RR: 3,81; 95%-KI [1,06; 13,67]) (Tabelle 4-138). Dieser Effekt ergibt sich aus der isoliert höheren Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE bei Empagliflozin 10 mg+Metformin aus Studie 1275.1 (Boehringer Ingelheim 2013d), was sich bei anderen Studien nicht bestätigte. Zudem trat weder in der Studie 1245.28 noch in der studienübergreifenden Analyse beider Empagliflozin-Dosierungen gegenüber Placebo eine signifikant höhere Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE auf (Boehringer Ingelheim 2014a, 2014f).

Indirekter Vergleich II für Studienabbrüche aufgrund von UE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Im Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin brachen nicht signifikant mehr Patienten während 52 Wochen die Studie aufgrund von UE ab (RR: 2,12; 95%-KI [0,67; 6,72]). Beim Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin brachen signifikant weniger Patienten der Linagliptin-Gruppe die Studie aufgrund von UE ab (RR: 0,58; 95%-KI [0,40; 0,83]) (Tabelle 4-137). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin kommt es etwa gleich häufig zu Studienabbrüchen aufgrund von UE (RR: 1,22 [0,36; 4,09]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche für Studienabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen	1,68 [0,97; 2,91]	1,71 [0,97; 3,01]	0,02 [-0,00; 0,04]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen	3,81 [1,06; 13,67]	4,03 [1,07; 15,21]	0,05 [0,00; 0,11]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Studienabbrüche aufgrund von UE während 52 Wochen	1,22 [0,36; 4,09]	1,21 [0,34; 4,29]	-0,01 [-0,06; 0,05]
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse			

Der indirekte Vergleich I zeigt eine erhöhte Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE für Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin während 52 Wochen. Dieses Ergebnis bestätigt sich weder im indirekten Vergleich II, noch im direkten Vergleich der höheren Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin.

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

Insgesamt ist die Zahl der Studienabbrüche aufgrund von UE gering. Dies bestätigt die allgemein gute Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil der Substanz.

4.3.2.1.3.1.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE – indirekte Vergleiche aus RCT

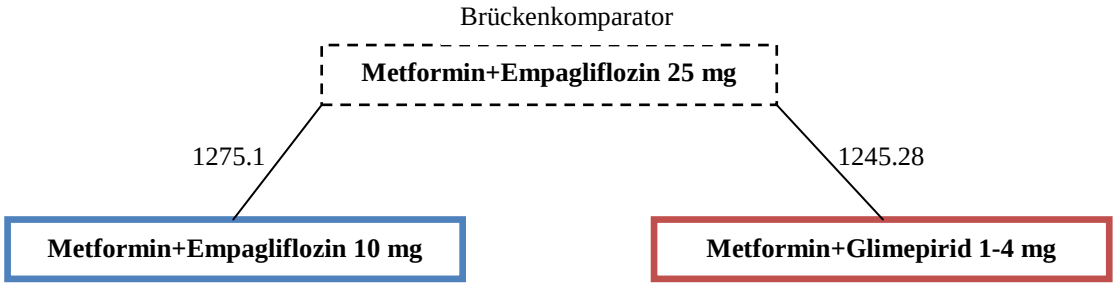
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

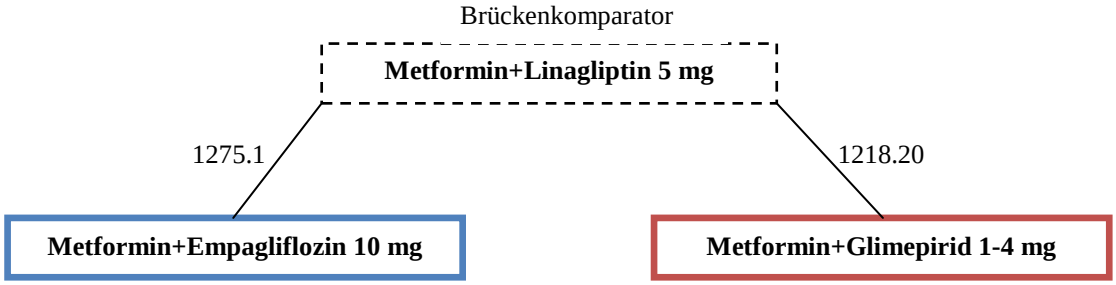
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von SUE

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 74, 98	
1275.1	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 88, 111	
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. TS-Population[1]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 43, 55, 79	
TS: *Treated set;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der

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

Studie 1275.1

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1218.20

Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während 52 Wochen. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis. Der Endpunkt wurde anhand der TS-Population ausgewertet, das Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt (TS-Population). Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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 4-143: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SUE n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	6 (4,3)	1,66 [0,62; 4,43]	1,75 [0,62; 4,99]	0,03 [-0,03; 0,08]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	10 (7,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1119, 1120					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	69 (9,0)	1,41 [0,99; 2,00]	1,45 [0,99; 2,12]	0,03 [-0,00; 0,05]
Glimepirid+Metformin	780	50 (6,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2198, 2199					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	6 (4,3)	0,71 [0,25; 1,98]	0,69 [0,23; 2,05]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	8 (6,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1119, 1120					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	93 (12,0)	0,86 [0,66; 1,11]	0,84 [0,62; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Glimepirid+Metformin	775	108 (13,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 840, 841					

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

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

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

Tabelle 4-144: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,85 [0,30; 2,42]	0,85 [0,28; 2,57]	0,00[-0,06; 0,06]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,61 [0,21; 1,76]	0,58 [0,19; 1,80]	-0,04 [-0,10; 0,03]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für SUE (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Es wurde während 52 Wochen weder zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 1,66; 95%-KI [0,62; 4,43]) noch zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin ein signifikanter Unterschied im Auftreten von SUE festgestellt (RR: 1,41; [0,99; 2,00]) (Tabelle 4-143). Im indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin gibt es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich SUE während 52 Wochen (RR: 0,85; 95%-KI [0,30; 2,42]) (Tabelle 4-144).

Indirekter Vergleich II für SUE (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Die Rate an SUE während 52 Wochen war bei Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin nicht signifikant unterschiedlich (RR: 0,71; 95%-KI [0,25; 1,98]). Linagliptin 5 mg+Metformin zeigte während 52 Wochen vergleichbare Raten an SUE gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 0,86; 95%-KI [0,66; 1,11]) (Tabelle 4-143). Der indirekte Vergleich ergibt entsprechend für Empagliflozin 10 mg+Metformin keinen signifikanten Unterschied bezüglich SUE verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 0,61; 95%-KI [0,21; 1,76]) (Tabelle 4-144).

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

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

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

Konsistenz der Ergebnisse des direkten Vergleichs und der indirekten Vergleiche

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
SUE während 52 Wochen	1,41 [0,99; 2,00]	1,45 [0,99; 2,12]	0,03 [-0,00; 0,05]
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
SUE während 52 Wochen	0,85 [0,30; 2,42]	0,85 [0,28; 2,57]	0,00[-0,06; 0,06]
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
SUE während 52 Wochen	0,61 [0,21; 1,76]	0,58 [0,19; 1,80]	-0,04 [-0,10; 0,03]
KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			

Beide indirekten Vergleiche zeigen konsistent keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bezüglich SUE nach 52 Wochen.

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

Anhand der Ergebnisse zeigt sich aus den indirekten Vergleichen in diesem Modul sowie in der studienübergreifenden Analyse beider Empagliflozin-Dosierungen gegenüber Placebo keine signifikant höhere Rate an SUE (Boehringer Ingelheim 2012c, 2013d, 2014a, 2014f). Deswegen ist bei Anwendung von Empagliflozin in der Zweifachtherapie keine erhöhte Rate von SUE im Versorgungsalltag zu erwarten.

4.3.2.1.3.1.7 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

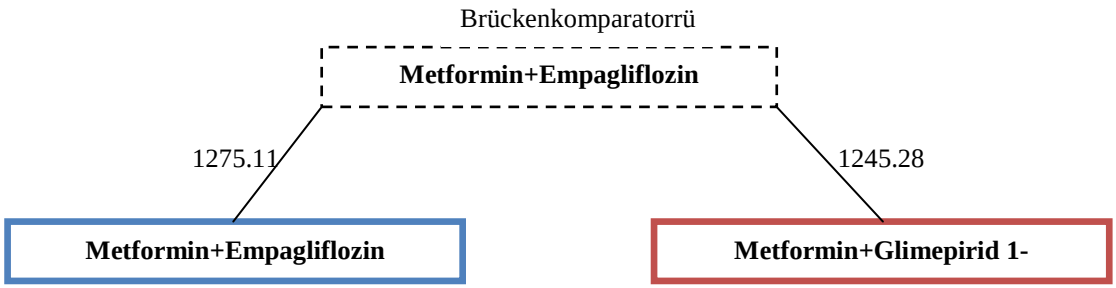
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

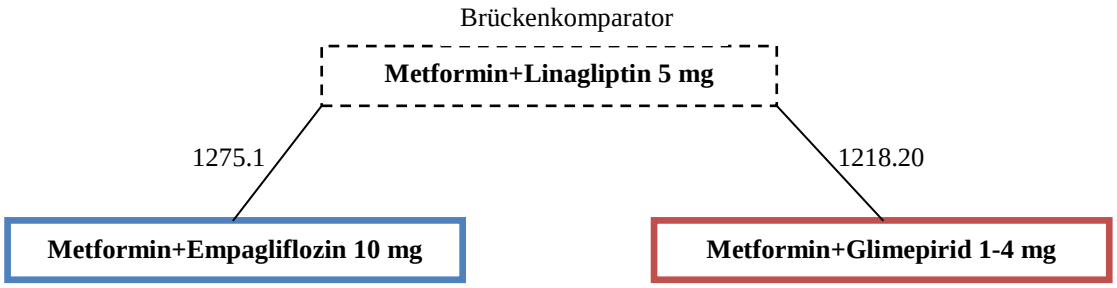
Anzahl Studien	Studie	Empagliflozin 10 mg+Metformin	Empagliflozin 25 mg+Metformin	Glimepirid 1-4 mg +Metformin	Linagliptin 5 mg +Metformin
1	1245.28		●	●	
1	1275.1	●	●		●
1	1218.20			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1



Indirekter Vergleich II: 1275.1/1218.20



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

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
1245.28	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014f) S. 75, 78, 99	
1275.1	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2013d) S. 111, 113	
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. TS-Population[1]: • Bestätigte Hypoglykämien • Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52 • Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) • Schwere Hypoglykämien. Für genaue Definitionen der verschiedenen Hypoglykämieformen siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 42, 56, 57	
PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	

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

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

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
1245.28	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1275.1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 1245.28

Der Endpunkt Hypoglykämien war operationalisiert als Anteil der Patienten, die während 52 und 104 Wochen mindestens eine bestätigte Hypoglykämie erfahren haben. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien nach Dosistitration unter stabiler Dosierung (ab Woche 16) und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl, schwere Hypoglykämie) dargestellt (Definition und Erfassung der Hypoglykämien siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Daten wurden auf Basis der TS-Population im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

Studie 1275.1

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1275.1 ein sekundärer Sicherheitsendpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien (Hypoglykämien ab Woche 16, symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 52 Wochen; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Die Daten wurden auf

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

Studie 1218.20

Bestätigte Hypoglykämien waren in Studie 1218.20 ein zentraler sekundärer Endpunkt, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während 52 und 104 Wochen. Zusätzlich wurden einzelne Subkategorien von Hypoglykämien nach Dosistitration unter stabiler Dosierung (ab Woche 16) und hinsichtlich des Schweregrads (symptomatische Hypoglykämie mit PG <54 mg/dl und schwere Hypoglykämie während 24 Wochen; Definitionen siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt.. Die Daten wurden auf Basis der TS-Population erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial wird dementsprechend als niedrig eingestuft.

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

Bestätigte Hypoglykämien

Tabelle 4-149: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	2,48 [0,49; 12,58]	2,59 [0,49; 13,59]	0,02 [-0,02; 0,06]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	5 (3,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.1842, 1843					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	12 (1,6)	0,08 [0,04; 0,13]	0,06 [0,03; 0,11]	-0,19 [-0,22; -0,16]
Glimepirid+Metformin	780	163 (20,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 3861, 3862					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,63 [0,11; 3,70]	0,62 [0,10; 3,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.1842, 1843					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	24 (3,1)	0,11 [0,07; 0,17]	0,08 [0,05; 0,12]	-0,25 [-0,28; -0,21]
Glimepirid+Metformin	775	216 (27,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 978, 979					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Tabelle 4-150: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,03 [0,01; 0,17]	0,02 [0,00; 0,14]	-0,21 [-0,26; -0,17]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,07 [0,01; 0,43]	0,05 [0,01; 0,33]	-0,26 [-0,30; -0,21]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall			

Indirekter Vergleich I für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte während 52 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR: 2,48; 95%-KI [0,49; 12,58]). Beim direkten Vergleich mit Glimepirid+Metformin zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien (RR: 0,08; 95%-KI [0,04; 0,13]) (Tabelle 4-149).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigt dieses Ergebnis (RR: 0,03; 95%-KI [0,01; 0,17]) (Tabelle 4-150).

Indirekter Vergleich II für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich bestätigter Hypoglykämien während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,63; 95%-KI [0,11; 3,70]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte während 52 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,11; 95%-KI [0,07; 0,17]) (Tabelle 4-149).

Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergab sich eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien während 52 Wochen (RR: 0,07; 95%-KI [0,01; 0,43]) (Tabelle 4-150).

Da Hypoglykämien eine zentrale Nebenwirkung der antihyperglykämischen Therapie darstellen und Empagliflozin+Metformin in beiden indirekten Vergleichen signifikante Unterschiede zu Glimepirid+Metformin zeigt, werden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Behandlungsdauer von 52/104 Wochen dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für bestätigte Hypoglykämien bezüglich Behandlungsdauer 52/104 Wochen

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse für bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	2,48 [0,49; 12,58]	2,59 [0,49; 13,59]	0,02 [-0,02; 0,06]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	5 (3,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.1842, 1843					
1245.28					
Woche 104 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	19 (2,5)	0,10 [0,07; 0,16]	0,08 [0,05; 0,13]	-0,22 [-0,25; -0,19]
Glimepirid+Metformin	780	189 (24,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014k) S. 3873, 3874					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	2 (1,4)	0,63 [0,11; 3,70]	0,62 [0,10; 3,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	3 (2,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.1842, 1843					
1218.20					
Woche 104 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	35 (4,5)	0,14 [0,10; 0,20]	0,10 [0,07; 0,14]	-0,27 [-0,31; -0,24]
Glimepirid+Metformin	775	245 (31,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 978, 979					

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*

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

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

Tabelle 4-152: Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen der indirekten Vergleiche für bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,04 [0,01; 0,22]	0,03 [0,01; 0,18]	-0,11 [-0,34; 0,12]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014b)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52/104			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,09 [0,01; 0,55]	0,06 [0,01; 0,40]	-0,28 [-0,33; -0,23]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014d)			
KI: Konfidenzintervall			

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich I für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte während 52 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich bestätigter Hypoglykämien (RR: 2,48; 95%-KI [0,49; 12,58]). Beim Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin hingegen zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien während 104 Wochen (RR: 0,10; 95%-KI [0,07; 0,16]) (Tabelle 4-149).

Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigt dieses Ergebnis (RR: 0,04; 95%-KI [0,01; 0,22]) (Tabelle 4-150). Somit unterscheiden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen nicht von den Ergebnissen nach 52 Wochen.

Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich II für bestätigte Hypoglykämien (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen Unterschied bezüglich bestätigter Hypoglykämien während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,63; 95%-KI [0,11; 3,70]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte während 104 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,14; 95%-KI [0,10; 0,20]) (Tabelle 4-149). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich entsprechend eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien während 52/104 Wochen (RR: 0,09; 95%-KI [0,01; 0,55]) (Tabelle 4-150). Somit unterscheiden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen nicht von den Ergebnissen nach 52 Wochen.

Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52

Tabelle 4-153: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	**N**	**Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	n.k.	n.k.	0,01 [-0,01; 0,04]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	2 (1,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2148, 2149					

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
1245.28					
Woche 16 bis 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	5 (0,7)	0,05 [0,02; 0,12]	0,04 [0,02; 0,11]	-0,13 [-0,15; -0,10]
Glimepirid+Metformin	780	103 (13,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 4543, 4544					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,19 [0,01; 3,89]	n.k.	-0,02 [-0,04; 0,01]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	2 (1,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2148, 2149					
1218.20					
Woche 16 bis 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	13 (1,7)	0,10 [0,06; 0,18]	0,09 [0,05; 0,15]	-0,15 [-0,17; -0,12]
Glimepirid+Metformin	775	126 (16,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1116, 1117					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-154: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 16 bis 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	-0,14 [-0,17; -0,11]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			

Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 16 bis 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	-0,16 [-0,20; -0,13]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar			

Indirekter Vergleich I für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte während 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich bestätigter Hypoglykämien, die nach der 16. Woche aufgetreten sind (RD: -0,01; 95%-KI [-0,01; 0,04]). Beim Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin hingegen zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.28 eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien von Woche 16 bis 52 (RR: 0,05; 95%-KI [0,02; 0,12]) (Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 Tabelle 4-153). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigt dieses Ergebnis (RD: -0,14; 95%-KI [-0,17; -0,11]) (
Tabelle 4-154). Somit treten bei Empagliflozin 10 mg+Metformin sowohl über den gesamten Zeitraum, als auch nach 16 Wochen signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Indirekter Vergleich II für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte keinen Unterschied bezüglich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,19; 95%-KI [0,01; 3,89]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte zwischen Woche 16 und 52 eine signifikant reduzierte Rate an bestätigten Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,10; 95%-KI [0,06; 0,18]) (Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 Tabelle 4-153). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten Hypoglykämien von Woche 16 bis 52 (RD: -0,16; 95%-KI [-0,20; -0,13])
Tabelle 4-154). Somit treten bei Empagliflozin 10 mg+Metformin sowohl über den gesamten Zeitraum als auch nach 16 Wochen signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf verglichen mit Glimepirid+Metformin.

Da bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 eine Subgruppe der bestätigten Hypoglykämien darstellen, werden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen präsentiert.

Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Tabelle 4-155: Ergebnisse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio[2] [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,99 [0,02; 49,70]	n.k.	0,00 [-0,01; 0,01]
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2454, 2455					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	2 (0,3)	0,04 [0,01; 0,17]	0,04 [0,01; 1,16]	-0,06 [-0,08; -0,04]
Glimepirid+Metformin	780	49 (6,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5225, 5226					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	0,94 [0,02; 47,20]	n.k.	-0,00 [-0,01; 0,01]
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2454, 2455					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	3 (0,4)	0,05 [0,01; 0,14]	0,04 [0,01; 0,13]	-0,08 [-0,10; -0,06]
Glimepirid+Metformin	775	66 (8,5)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1254, 1255					

KI: Konfidenzintervall; PG: Plasmaglukose; TS: *Treated set*

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

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

Tabelle 4-156: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	-0,06 [-0,08; -0,04]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	-0,08 [-0,10; -0,06]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			
KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar			

Indirekter Vergleich I für symptomatische Hypoglykämien mit PG<54 mg/dl (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Die Studie 1275.1 zeigte während 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Empagliflozin 10 mg+Metformin bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl (RR: 0,99; 95%-KI [0,02; 49,70]). Beim Vergleich gegenüber Glimepirid+Metformin hingegen zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.28 eine signifikant niedrigere Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (RR: 0,04; 95%-KI [0,01; 0,17]) (

Tabelle 4-155). Der indirekte Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin bestätigte ein geringeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl bei Empagliflozin (RD: -0,06; 95%-KI [-0,08; -0,04]) (Tabelle 4-156).

Indirekter Vergleich II für symptomatische Hypoglykämien mit PG<54 mg/dl (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigte in Studie 1275.1 keinen Unterschied bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen verglichen mit Linagliptin 5 mg+Metformin (RR: 0,94; 95%-KI [0,02; 47,20]). Linagliptin 5 mg+Metformin hingegen zeigte in Studie 1218.20 während 52 Wochen eine signifikant reduzierte Rate an symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 0,05; 95%-KI [0,01; 0,14]) (Tabelle 4-155). Im indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin ergibt sich für Empagliflozin entsprechend ein signifikant niedrigeres Risiko für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen (RD: -0,08; 95%-KI [-0,10; -0,06]) (Tabelle 4-156).

Da symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl eine Subgruppe der bestätigten Hypoglykämien darstellen, werden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen präsentiert.

Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-157: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Indirekter Vergleich I					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Empagliflozin 25 mg +Metformin	141	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158					
1245.28					
Woche 52 - TS-Population[1]					
Empagliflozin 25 mg +Metformin	765	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Glimepirid+Metformin	780	1 (0,1)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013a)					
Indirekter Vergleich II					
1275.1					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Empagliflozin 10 mg +Metformin	140	0 (0,0)	n.k.	n.k.	n.k.
Linagliptin 5 mg +Metformin	132	0 (0,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2013d) S. 3158					
1218.20					
Woche 52 – TS-Population[1]					
Linagliptin 5 mg +Metformin	776	1 (1,7)	n.k.	n.k.	n.k.
Glimepirid+Metformin	775	12 (4,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a) S. 659					

KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-158: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für schwere Hypoglykämien während 52 Wochen (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Vergleich	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	n.k.
Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin) Woche 52			
Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	n.k.
KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar			

Da im Gegensatz zu Glimepirid+Metformin bei Empagliflozin+Metformin keine schweren Hypoglykämien aufgetreten sind, war die Berechnung indirekter Vergleiche nicht möglich und es werden auch keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen nach 52/104 Wochen präsentiert.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Konsistenz der Ergebnisse

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der Ergebnisse der direkten und indirekten Vergleiche für Hypoglykämien (TS-Population) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Relatives Risiko [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Direkter Vergleich Empagliflozin25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin			
Bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen	0,08 [0,04; 0,13]	0,06 [0,03; 0,11]	-0,19 [-0,22; -0,06]
Bestätigte Hypoglykämien während 104 Wochen	0,10 [0,07; 0,16]	0,08 [0,05; 0,13]	-0,22 [-0,25; -0,19]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52	0,05 [0,02; 0,12]	0,04 [0,02; 0,11]	-0,13 [-0,15; -0,10]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen	0,04 [0,01; 0,17]	0,04 [0,01; 1,16]	-0,06 [-0,08; -0,04]
Schwere Hypoglyämien während 52 Wochen	n.k.	n.k.	n.k.
Indirekter Vergleich I Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen	0,03 [0,01; 0,17]	0,02 [0,00; 0,14]	-0,21 [-0,26; -0,17]
Bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen	0,04 [0,01; 0,22]	0,03 [0,01; 0,18]	-0,11 [-0,34; 0,12]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52	n.k.	n.k.	-0,14 [-0,17; -0,11]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen	n.k.	n.k.	-0,06 [-0,08; -0,04]
Schwere Hypoglyämien während 52 Wochen	n.k.	n.k.	n.k.
Indirekter Vergleich II Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)			
Bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen	0,07 [0,01; 0,43]	0,05 [0,01; 0,33]	-0,26 [-0,30; -0,21]
Bestätigte Hypoglykämien während 52/104 Wochen	0,09 [0,01; 0,55]	0,06 [0,01; 0,40]	-0,28 [-0,33; -0,23]
Bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52	n.k.	n.k.	-0,16 [-0,20; -0,13]
Symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen	n.k.	n.k.	-0,08 [-0,10; -0,06]
Schwere Hypoglyämien während 52 Wochen	n.k.	n.k.	n.k.
KI: Konfidenzintervall; n.k.: Nicht kalkulierbar; PG: Plasmaglukose			

Der signifkante Vorteil von Empagliflozin+Metformin bleibt im Vergleich zu Glimepirid+Metformin über alle Zeiträume, einschließlich des Zeitraums von 16 Wochen bis Studienende (nach Beendigung der Glimepirid-Titration), erhalten.

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

Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist der Vermeidung von Hypoglykämien höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwerere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine schwere – unter Umständen lebensbedrohliche – akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Sulfonylharnstoffe weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf. Empagliflozin birgt im Gegensatz dazu kein relevantes Hypoglykämie-Risiko. Der Vergleich der beiden Zweifachtherapien Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin bestätigte konsistent einen erheblichen Vorteil von Empagliflozin in beiden Dosierungen (10 mg und 25 mg) in Hinblick auf das Hypoglykämie-Risiko.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die indirekten Vergleiche zusammengefasst. Hierbei wird auf die Subgruppen der einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 eingegangen, indem zunächst mithilfe von Interaktionstests mögliche Interaktionen zwischen den Behandlungen und der jeweiligen Subgruppe innerhalb 52 Wochen untersucht werden. Anschließend werden die Subgruppen dargestellt, für die ein Hinweis oder ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. Nach der Subgruppendarstellung für die einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 werden die Subgruppen für einen indirekten Vergleich herangezogen, die sich zum einen in beiden Studien finden und zum anderen, für die sich mindestens ein konsistenter Hinweis auf Interaktion aus beiden Studien oder ein Beleg für Interaktion aus einer Studien ergeben.

Der indirekte Vergleich I setzt sich aus den Studien 1275.1 und 1245.28 zusammen.

A priori waren für die Studie 1275.1 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF), sowie für zentrale sekundäre Endpunkte für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geographische Region, ethnische Herkunft, Ethnie, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Patienten mit Hypertonie in der Vorgeschichte (nur für Studien-charakterisierung), HOMA-IR und HOMA-IS.

A priori waren für die Studie 1245.28 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF) sowie für zentrale sekundäre Endpunkte für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht,

geografische Region, ethnische Herkunft, Geschlecht, Ethnie, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte (nur für den Endpunkt Blutdruckänderung), HOMA-IR (nur für den primären Endpunkt), HOMA-IS (nur für den primären Endpunkt), Verhältnis von Proinsulin zu Insulin (nur für den primären Endpunkt) und Patienten mit LADA.

In der Subgruppenanalyse zum indirekten Vergleich I werden aus der Studie 1275.1 die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin dargestellt. Aus der Studie 1245.28 werden die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin analysiert. Als Brückenkomparator dient Empagliflozin 25 mg+Metformin.

Für den indirekten Vergleich II wurden die Studien 1275.1 und 1218.20 herangezogen.

A priori erfasste Subgruppen in der Studie 1275.1 wurden im indirekten Vergleich I oben beschrieben.

In der Studie 1218.20 waren *a priori* folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, die HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS (LOCF), für folgende Faktoren bei *baseline* geplant: Alter, HbA1c, BMI, Körpergewicht, geographische Region, ethnische Herkunft, Ethnie, Geschlecht, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Anzahl der früheren antidiabetischen Substanzen, Dosis der Hintergrundtherapie mit Metformin (<1.500 mg; ≥1.500 mg), metabolisches Syndrom zu *baseline*, HOMA-IR, HOMA%B und Verhältnis von Proinsulin zu Insulin.

Für den indirekten Vergleich II werden aus der Studie 1275.1 die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen, wohingegen aus der Studie 1218.20 die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin abgebildet werden. Der Brückenkomparator ist im indirekten Vergleich II Linagliptin 5 mg+Metformin.

Die Subgruppenanalysen für die erwähnten Behandlungsgruppen in beiden indirekten Vergleichen werden zunächst in den einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 dargelegt. Anschließend werden die Subgruppenanalysen für die Behandlungsarme Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin mit dem jeweiligen Brückenkomparator in den indirekten Vergleichen I und II betrachtet.

Um im vorliegenden Dossier die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen *post-hoc* um die Faktoren Länder und Zentrum für den primären Endpunkt sowie mit den in den vorhergehenden Absätzen genannten Faktoren für die übrigen Endpunkte erweitert. Eine Übersicht der dargestellten Subgruppenmerkmale ist in Tabelle 4-L dargestellt.

Tabelle 4-L: Subgruppenmerkmale für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Zweifachtherapie für die indirekten Vergleiche

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

Für schwere Hypoglykämien war eine Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Ereignisraten sowohl für die einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 als auch für die indirekten Vergleiche nicht sinnvoll.

Insgesamt wurden für die einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 sowie die indirekten Vergleiche I und II jeweils 117 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten für die Studie 1275.1 fünf Subgruppen einen Hinweis auf Interaktion bei dem Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin und sechs Subgruppen bei dem Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin. Belege für Interaktionen konnten in der Studie 1275.1 für keine Subgruppe ermittelt werden. Für die Studie 1245.28 ergaben sich für elf Subgruppen Hinweise auf Interaktion und für acht Subgruppen Belege für Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe. In der Studie 1218.20 ergaben sich insgesamt zwölf Hinweise und drei Belege für Interaktionen hinsichtlich der Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Insgesamt wurden aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen von den einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 keine ergebnisrelevanteen Effektmodifikationen abgeleitet. Für den indirekten Vergleich I wurden acht Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktionen berücksichtigt. Für den indirekten Vergleich II wurden drei Belege und ein Hinweis auf Interaktion berücksichtigt. Auch für die indirekten Vergleiche ergab sich keine ergebnisrelevante Änderung der Effekte.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen ist. Die hier betrachteten Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 waren mit einer Fallzahl geplant worden, die sicherstellte, dass für den primären Endpunkt, nämlich die

Veränderung des HbA1c, die Demonstration der Nichtunterlegenheit von Empagliflozin+Metformin gegenüber Linagliptin+Metformin bzw. Glimeperid+Metformin und von Linagliptin+Metformin gegenüber Glimeperid+Metformin mit einer *power* von 90-95% zu erreichen war. Für die sekundären Endpunkte und insbesondere auch für den Behandlungsvergleich innerhalb von Subgruppen wurden keine *power*-Berechnungen durchgeführt.

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu bedenken, dass bei 117 Subgruppenanalysen pro Population signifikante Interaktionstests selbst dann zu erwarten sind, wenn tatsächlich der Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen konsistent ist.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Ein Hinweis oder Beleg für Interaktion wird als quantitativ bezeichnet, wenn sich die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen lediglich in der Stärke der Ausprägung unterscheiden. Als qualitativ wird eine Interaktion bewertet, wenn die Schätzer eine unterschiedliche Effektrichtung aufweisen. Für die I^2-Statistik gelten die im Methodenpapier 4.1 beschriebenen Grenzwerte für p-Werte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Ein p-Wert zwischen ≥0,05 und <0,20 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein p<0,05 liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst, zuerst in den Einzelstudien und anschließend in den indirekten Vergleichen I und II. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigt (p<0,20), für die Einzelstudien detailliert in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-160).

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen der Studien 1275.1 und 1245.28 sowie der Studien 1275.1 und 1218.20 wurde für die Subgruppen durchgeführt für die entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie vorlag.

4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c

Studie 1275.1

Tabelle 4-160: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,8850	p=0,8850
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p=0,0681	p=0,0681
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,0685	p=0,0685
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,0605	p=0,0605
Länder	individuell	p=0,6322	p=0,6322
Zentrum	individuell	-	-
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,5260	p=0,5260
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,2922	p=0,2922
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,6545	p=0,6545
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014m) S. 8, 11, 14, 17, 19, 22, 25, 28, 31			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: P-Wert ermittelt aus logistischer Regression. Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

In der Studie 1275.1 zeigten sich für die absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 Hinweise auf Interaktionen (Interaktions-p-Wert <0,2) in den Subgruppen Altersgruppen, Diabetesdauer und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg)

Subgruppe	Behandlungs-gruppe	N	Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Empagliflozin 10 mg
			MW (SE)[2]	MWD (%, SE)[2], [95%-KI]
Studie 1275.1				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin	37	-0,97 (0,15)	0,57 (0,20) [0,17; 0,97]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	38	-0,40 (0,15)	
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	74	-0,66 (0,10)	−0,12 (0,14) [−0,40; 0,16]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	77	-0,78 (0,10)	
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	19	-0,56 (0,20)	−0,19 (0,28) [−0,74; 0,36]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	21	-0,75 (0,19)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	-	-	-
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	-	-	
Diabetesdauer				
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	13	-0,95 (0,24)	0,34 (0,37) [−0,39; 1,07]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	10	-0,61 (0,28)	
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	51	-0,84 (0,12)	0,11 (0,17) [−0,23; 0,45]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	50	-0,72 (0,12)	

Subgruppe	Behandlungs-gruppe	N	Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Empagliflozin 10 mg
			MW (SE)[2]	MWD (%, SE)[2], [95%-KI]
>5-10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	39	-0,57 (0,14)	−0,30 (0,19) [−0,67; 0,07]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	50	-0,87 (0,12)	
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	-0,57 (0,15)	0,34 (0,22) [−0,09; 0,76]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	30	-0,24 (0,16)	
***Baseline*-HbA1c**				
<8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	103	-0,44 (0,09)	0,01 (0,13) [-0,25; 0,26]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	104	-0,44 (0,09)	
≥8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	-1,47 (0,16)	0,14 (0,22) [-0,29; 0,57]
	Empagliflozin 25 mg +Metformin	36	-1,32 (0,15)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 9, 12, 32				

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Hinsichtlich der Altersgruppen senkte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metfomin deutlich stärker den HbA1c-Wert bei <50-jährigen Patienten als Empagliflozin 25 mg+Metformin (adj. MWD 0,57%, 95%-KI [0,17; 0,97]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen der 50 bis <65- und 65 bis <75-Jährigen zwischen den Behandlungen festgestellt. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien keine Patienten ≥75 Jahren aufgenommen, weswegen diese Subgruppe unbesetzt blieb.

Da für keine der Subgruppenanalysen der Diabetesdauer ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin

25 mg+Metformin hinsichtlich der absoluten Veränderung im HbA1c festgestellt werden konnte, lässt sich keine ergebnisrelevante Änderung aus den Ergebnissen schließen.

Auch für die Subgruppenanalyse des *baseline*-HbA1c konnte kein relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin im Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c für die Studie 1275.1 gezeigt werden. Ein Effekt von dem *baseline*-HbA1c auf die Wirkung von Empagliflozin+Metformin kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg)

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Linagliptin 5 mg**
Subgruppe	**Behandlungs-gruppe**	**N**	**MWD (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2], [95%-KI]**
Studie 1275.1				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	37	-0,97 (0,15)	-0,57 (0,21) [-0,98;-0,17]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	36	-0,40 (0,15)	
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	74	-0,66 (0,10)	-0,14 (0,15) [-0,43; 0,15]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	65	-0,52 (0,11)	
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	19	-0,56 (0,20)	-0,03 (0,27) [-0,56; 0,50]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	24	-0,54 (0,18)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	-	-	-
	Linagliptin 5 mg +Metformin	-	-	
Diabetesdauer				
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	13	-0,95 (0,24)	-0,33 (0,37) [-1,05; 0,39]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	10	-0,62 (0,28)	
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	51	-0,84 (0,12)	-0,33 (0,18) [-0,68; 0,02]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	44	-0,51 (0,13)	
>5-10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	39	-0,57 (0,14)	-0,20 (0,19) [-0,58; 0,18]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	42	-0,37 (0,13)	
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	-0,57 (0,15)	0,04 (0,21) [-0,38; 0,47]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	32	-0,62 (0,15)	

Subgruppe	Behandlungs-gruppe	N	Änderung (%) von *baseline* bis Studienende MWD (SE)[2]	Behandlungseffekt vs. Linagliptin 5 mg MWD (%, SE)[2], [95%-KI]
***Baseline*-HbA1c**				
<8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	103	-0,44 (0,09)	-0,05 (0,13) [-0,31; 0,20]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	95	-0,39 (0,09)	
≥8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	-1,47 (0,16)	-0,64 (0,22) [-1,09; -0,20]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	-0,82 (0,16)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 8, 11, 31				

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Bezüglich der Altersgruppen senkte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metfomin deutlich stärker den HbA1c-Wert bei <50-jährigen Patienten als Linagliptin 5 mg+Metformin (adj. MWD -0,57%, 95%-KI [-0,98; -0,17]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen der 50-<65- und 65-<75-Jährigen zwischen den Behandlungen festgestellt. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien keine Patienten ≥75 Jahren aufgenommen, weswegen diese Subgruppe unbesetzt blieb.

Da für keine der Subgruppen hinsichtlich der Diabetesdauer ein signifikanter Unterschied im Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt werden konnte, lässt sich keine ergebnisrelevante Änderung aus den Ergebnissen schließen.

Für die Patienten mit einem *baseline*-HbA1c ≥8,5% wurde eine signifikante Reduktion in der absoluten Veränderung des HbA1c für Empagliflozin 10 mg+Metformin im Vergleich zu Linagliptin 5 mg+Metformin ermittelt (adj. MWD -0,64%, 95%-KI [-1,09; -0,20]). Dieser Effekt bestätigte sich nicht bei Patienten mit einem baseline-HbA1c <8,5%

Studie 1245.28

Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,0396
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p<0,0001
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,1876
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,0022
Länder	individuell	p=0,0861
Zentrum	individuell	p=0,4236
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,1169
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,4826
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,1950
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 8, 10, 19, 24, 26, 28, 30		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: P-Wert ermittelt aus logistischer Regression. Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c ergaben sich von *baseline* bis Woche 52 in der Studie 1245.28 drei Belege für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht, Altersgruppen und *baseline*-HbA1c.

Des Weiteren wurden Hinweise für Interaktionen (Interaktions-p-Wert <0,2) zwischen der Behandlung und den Subgruppen Diabetesdauer, Länder, ethnische Herkunft und Nierenfunktion hinsichtlich der absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 festgestellt.

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für absolute Veränderung im HbA1c (in %) von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2], [95%-KI]**
Studie 1245.28				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	-0,74 (0,04)	0,01 (0,05) [-0,10; 0,11]
	Glimepirid+Metformin	421	-0,75 (0,04)	
weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	-0,72 (0,04)	-0,16 (0,06) [-0,27; -0,04]
	Glimepirid+Metformin	359	-0,57 (0,04)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	197	-0,87 (0,06)	-0,37 (0,08) [-0,52;-0,22]
	Glimepirid+Metformin	212	-0,50 (0,05)	
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	395	-0,74 (0,04)	-0,05 (0,05) [-0,15; 0,06]
	Glimepirid+Metformin	417	-0,70 (0,04)	
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	145	-0,56 (0,07)	0,26 (0,09) [0,07; 0,44]
	Glimepirid+Metformin	125	-0,82 (0,07)	
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	28	-0,54 (0,15)	0,14 (0,21) [-0,27; 0,56]
	Glimepirid+Metformin	26	-0,68 (0,15)	
Diabetesdauer				
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	79	-0,90 (0,09)	-0,17 (0,12) [-0,40; 0,06]
	Glimepirid+Metformin	93	-0,73 (0,08)	
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	341	-0,79 (0,04)	-0,13 (0,06) [-0,25;-0,01]
	Glimepirid+Metformin	336	-0,66 (0,04)	
>5 - 10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	-0,69 (0,05)	-0,04 (0,08) [-0,19; 0,10]
	Glimepirid+Metformin	211	-0,64 (0,05)	
>10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	-0,58 (0,07)	0,10 (0,09) [-0,09; 0,28]
	Glimepirid+Metformin	140	-0,68 (0,07)	

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	Behandlungseffekt vs. Glimepirid
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2], [95%-KI]**
***Baseline*-HbA1c**				
<8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	584	-0,55 (0,03)	-0,01 (0,05) [-0,10; 0,09]
	Glimepirid+Metformin	589	-0,55 (0,03)	
≥8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	181	-1,32 (0,06)	-0,30 (0,08) [-0,46;-0,13]
	Glimepirid+Metformin	191	-1,02 (0,06)	
Länder				
Argentinien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	57	-0,53 (0,10)	-0,24 (0,14) [-0,52; 0,04]
	Glimepirid+Metformin	59	-0,29 (0,10)	
Österreich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	18	-0,34 (0,18)	0,60 (0,25) [0,11; 1,09]
	Glimepirid+Metformin	20	-0,94 (0,17)	
Kanada	Empagliflozin 25 mg +Metformin	54	-0,68 (0,11)	0,11 (0,15) [-0,19; 0,41]
	Glimepirid+Metformin	48	-0,79 (0,11)	
Kolumbien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	16	-0,99 (0,19)	-0,30 (0,32) [-0,94; 0,33]
	Glimepirid+Metformin	9	-0,68 (0,26)	
Tschechische Republik	Empagliflozin 25 mg +Metformin	36	-0,68 (0,13)	-0,01 (0,18) [-0,37; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	37	-0,67 (0,13)	
Finnland	Empagliflozin 25 mg +Metformin	25	-0,72 (0,15)	-0,03 (0,19) [-0,41; 0,35]
	Glimepirid+Metformin	45	-0,69 (0,12)	
Hongkong	Empagliflozin 25 mg +Metformin	18	-0,96 (0,18)	-0,03 (0,28) [-0,58; 0,52]
	Glimepirid+Metformin	13	-0,93 (0,21)	
Indien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	72	-0,60 (0,09)	-0,13 (0,12) [-0,37; 0,11]
	Glimepirid+Metformin	94	-0,47 (0,08)	
Italien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	22	-0,53 (0,16)	0,13 (0,23) [-0,31; 0,57]
	Glimepirid+Metformin	25	-0,66 (0,15)	
Malaysia	Empagliflozin 25 mg +Metformin	40	-0,76 (0,12)	0,34 (0,19) [-0,03; 0,71]
	Glimepirid+Metformin	28	-1,11 (0,15)	

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2], [95%-KI]**
Mexico	Empagliflozin 25 mg +Metformin	63	-0,72 (0,10)	-0,24 (0,13) [-0,50; 0,02]
	Glimepirid+Metformin	72	-0,48 (0,09)	
Niederlande	Empagliflozin 25 mg +Metformin	18	-0,41 (0,18)	0,30 (0,30) [-0,28; 0,88]
	Glimepirid+Metformin	11	-0,71 (0,23)	
Norwegen	Empagliflozin 25 mg +Metformin	17	-0,71 (0,19)	0,25 (0,24) [-0,23; 0,73]
	Glimepirid+Metformin	24	-0,96 (0,16)	
Philippinen	Empagliflozin 25 mg +Metformin	39	-1,03 (0,12)	-0,03 (0,18) [-0,38; 0,31]
	Glimepirid+Metformin	37	-0,99 (0,13)	
Südafrika	Empagliflozin 25 mg +Metformin	51	-0,74 (0,11)	-0,41 (0,15) [-0,71;-0,11]
	Glimepirid+Metformin	50	-0,33 (0,11)	
Spanien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	43	-0,76 (0,12)	-0,13 (0,17) [-0,46; 0,20]
	Glimepirid+Metformin	39	-0,63 (0,12)	
Schweden	Empagliflozin 25 mg +Metformin	33	-0,63 (0,13)	0,20 (0,21) [-0,21; 0,60]
	Glimepirid+Metformin	24	-0,83 (0,16)	
Taiwan	Empagliflozin 25 mg +Metformin	23	-1,03 (0,16)	-0,30 (0,23) [-0,75; 0,15]
	Glimepirid+Metformin	22	-0,73 (0,16)	
Thailand	Empagliflozin 25 mg +Metformin	23	-1,04 (0,16)	-0,19 (0,22) [-0,62; 0,25]
	Glimepirid+Metformin	25	-0,85 (0,15)	
Vereinigtes Königreich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	47	-0,87 (0,11)	-0,10 (0,16) [-0,42; 0,22]
	Glimepirid+Metformin	43	-0,77 (0,12)	
USA	Empagliflozin 25 mg +Metformin	43	-0,93 (0,12)	-0,07 (0,16) [-0,39, 0,24]
	Glimepirid+Metformin	51	-0,86 (0,11)	
Ethnische Herkunft				
weiß	Empagliflozin 25 mg +Metformin	498	-0,83 (0,04)	-0,03 (0,05) [-0,13, 0,06]
	Glimepirid+Metformin	519	-0,80 (0,04)	

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MWD (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2], [95%-KI]**
afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	12	-0,58 (0,23)	0,40 (0,35) [-0,29, 1,10]
	Glimepirid+Metformin	8	-0,98 (0,28)	
asiatisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	254	-0,55 (0,08)	-0,17 (0,07) [-0,30,-0,03]
	Glimepirid+Metformin	253	-0,38 (0,08)	
andere	Empagliflozin 25 mg +Metformin	-	-	-
	Glimepirid+Metformin	-	-	
Nierenfunktion eGFR				
≥90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	313	-0,82 (0,04)	-0,16 (0,06) [-0,28,-0,03]
	Glimepirid+Metformin	318	-0,66 (0,04)	
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	419	-0,68 (0,04)	-0,01 (0,05) [-0,11, 0,09]
	Glimepirid+Metformin	440	-0,67 (0,04)	
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	13	-0,65 (0,22)	-0,02 (0,27) [-0,56, 0,51]
	Glimepirid+Metformin	22	-0,63 (0,17)	
<30 ml/min/1,73 m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	-	-	-
	Glimepirid+Metformin	-	-	

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S, 8, 10, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30

FAS: *Full analysis set;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl, *standard error*)

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

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Bei der Subgruppenanalyse der Frauen wurde der HbA1c-Wert mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin signifikant gesenkt (adj. MWD -0,16%, 95%-KI [-0,27; -0,04]) als bei der Subgruppe der Männer (adj. MWD 0,01%, 95%-KI [-0,10; 0,11]). Das Ergebnis war darüber hinaus bei den Frauen signifikant und bei den Männern nicht. Die Effektschätzer waren nicht gleichgerichtet.

Hinsichtlich der <50 und 50-<65-jährigen Patienten konnte durch die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes als mit Glimepirid+Metformin bewirkt werden (<50 Jahre: adj. MWD -0,37%, 95%-KI [-0,52; -0,22]; 50-<65-Jahre: adj. MWD -0,05%, 95%-KI [-0,15; 0,06]). Bei 65-<75- und ≥75-jährigen Patienten wurde wiederum eine stärkere Reduktion bei der Behandlung mit Glimepirid+Metformin im Vergleich zu Empagliflozin 25 mg+Metformin festgestellt (65-<75-Jahre: adj. MWD 0,26%, 95%-KI [0,07; 0,44]; ≥75-Jahre: adj. MWD 0,14%, 95%-KI [-0,27; 0,56]. Der Effekt war für die Altersgruppe der <50- sowie 65-<75-jährigen Patienten signifikant.

Bezüglich der Diabetesdauer zeigte lediglich die Subgruppe für >1-5 Jahre einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. Hierbei konnte Empagliflozin 25 mg+Metformin deutlich stärker den HbA1c-Wert senken als Glimepirid+Metformin (adj. MWD -0,13%, 95%-KI [-0,25; -0,01]).

Bei Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥8,5% wurde der HbA1c-Wert durch Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD -0,30%; 95%-KI [-0,46; -0,13]) als bei Patienten mit HbA1c <8,5% bei *baseline* (adj. MWD -0,01%; 95%-KI [-0,10; 0,09]). Der Effekt war gleichgerichtet.

Bei der Subgruppenanalyse der Länder zeigten Österreich und Südafrika eine signifikante absolute Veränderung im HbA1c-Wert. In Österreich konnten Glimepirid+Metformin den HbA1c stärker als Empagliflozin 25 mg+Metformin senken (adj. MWD 0,60%, 95%-KI [0,11; 1,09]), wohingegen in Südafrika die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine stärkere Reduktion als Glimepirid+Metformin bewirkt hat (adj. MWD -0,41%, 95%-KI [-0,71;-0,11]). Insgesamt ist der Effekt in Bezug auf die untersuchten Länder nicht gleichgerichtet, wodurch sich eine Konsequenz nicht ableiten lässt.

Bei der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin war im Bezug auf die ethnische Herkunft ein relevanter Unterschied in der absoluten Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einer asiatischen ethnischen Herkunft zu verzeichnen. Asiaten (adj. MWD -0,17%; 95%-KI [-0,30; -0,03]) wiesen im Vergleich zu Weißen (adj. MWD -0,03%; 95%-KI [-0,13; 0,06]) eine deutlich höhere Reduktion des HbA1c auf. Bei Patienten mit afro-amerikanischer Herkunft war der Effekt nicht gleichgerichtet (adj. MWD 0,40%, 95%-KI [-0,29; 1,10]). Aufgrund der geringen Patientenzahl in der afro-amerikanischen Gruppe ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig.

Bezüglich der Nierenfunktion zeigte sich im Gegensatz zu der Subgruppe mit einer Nierenfunktion von eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² (adj. MWD -0,16, 95%-KI [-0,28; -0,03]) in den Gruppen mit milder (eGFR 60-<90 ml/min/1,73 m²: adj. MWD -0,01, 95%-KI [-0,11, 0,09]) und moderater Nierenfunktion (eGFR 30-<60 ml/min/1,73 m²: adj. MWD -0,02, 95%-KI [-0,56, 0,51]) keine signifikant stärkere HbA1c-Senkung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. Der Effekt in den Subgruppen war

gleichgerichtet. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien keine Patienten mit eGFR <30 ml/min/1,73 m² aufgenommen, weswegen diese Subgruppe unbesetzt blieb.

Studie 1218.20

Tabelle 4-165: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**
		Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,0185
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p=0,1796
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p= 0,6587
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,2027
Länder	individuell	p=0,1814
Zentrum	individuell	p=0,4553
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,4965
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,0820
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,6312
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 51, 53, 55, 57, 62, 65, 67, 69, 71		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward*

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

In der Studie 1218.20 zeigten sich für die absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 ein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,05) in der Subgruppe Geschlecht und drei Hinweise (Interaktions-p-Wert <0,2) auf Interaktionen in den Subgruppen Altersgruppen, Länder und *baseline*-BMI.

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2]**
Studie 1218.20				
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]				
Geschlecht				
männlich	Linagliptin 5 mg +Metformin	454	-0,39 (0,04)	0,29 (0,05)
	Glimepirid+Metformin	459	-0,68 (0,04)	
weiblich	Linagliptin 5 mg +Metformin	310	-0,45 (0,04)	0,10 (0,06)
	Glimepirid+Metformin	296	-0,55 (0,05)	
Altersgruppen				
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	105	-0,20 (0,08)	0,41 (0,11)
	Glimepirid+Metformin	98	-0,60 (0,08)	
50 - <65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	412	-0,44 (0,04)	0,17 (0,05)
	Glimepirid+Metformin	407	-0,61 (0,04)	
65 - <75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	213	-0,43 (0,05)	0,24 (0,08)
	Glimepirid+Metformin	219	-0,67 (0,05)	
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	34	-0,65 (0,13)	0,00 (0,19)
	Glimepirid+Metformin	31	-0,65 (0,14)	
Länder				
Bulgarien	Linagliptin 5 mg +Metformin	21	-0,47 (0,17)	-0,15 (0,25)
	Glimepirid+Metformin	18	-0,32 (0,18)	
Dänemark	Linagliptin 5 mg +Metformin	14	0,01 (0,21)	0,72 (0,27)
	Glimepirid+Metformin	19	-0,71 (0,18)	
Frankreich	Linagliptin 5 mg +Metformin	73	-0,40 (0,09)	0,49 (0,13)
	Glimepirid+Metformin	68	-0,90 (0,09)	
Deutschland	Linagliptin 5 mg +Metformin	252	-0,49 (0,05)	0,23 (0,07
	Glimepirid+Metformin	229	-0,72 (0,05)	
Hong Kong	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	-0,30 (0,13)	-0,05 (0,18)
	Glimepirid+Metformin	39	-0,24 (0,12)	
Ungarn	Linagliptin 5 mg +Metformin	54	-0,44 (0,10)	0,14 (0,14)
	Glimepirid+Metformin	63	-0,58 (0,10)	
Indien	Linagliptin 5 mg +Metformin	51	-0,53 (0,11)	0,38 (0,17)
	Glimepirid+Metformin	35	-0,91 (0,13)	

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2]**
Irland	Linagliptin 5 mg +Metformin	8	-0,42 (0,27)	0,05 (0,34)
	Glimepirid+Metformin	15	-0,46 (0,20)	
Italien	Linagliptin 5 mg +Metformin	14	-0,15 (0,21)	0,57 (0,29)
	Glimepirid+Metformin	14	-0,72 (0,21)	
Niederlande	Linagliptin 5 mg +Metformin	17	0,03 (0,19)	0,62 (0,25)
	Glimepirid+Metformin	23	-0,59 (0,16)	
Norwegen	Linagliptin 5 mg +Metformin	11	-0,75 (0,23)	0,07 (0,31)
	Glimepirid+Metformin	14	-0,81 (0,21)	
Polen	Linagliptin 5 mg +Metformin	39	-0,39 (0,12)	0,31 (0,20)
	Glimepirid+Metformin	25	-0,70 (0,15)	
Südafrika	Linagliptin 5 mg +Metformin	27	-0,53 (0,15)	0,18 (0,21)
	Glimepirid+Metformin	29	-0,72 (0,14)	
Schweden	Linagliptin 5 mg +Metformin	21	-0,67 (0,17)	0,04 (0,30)
	Glimepirid+Metformin	10	-0,71 (0,24)	
Großbritannien	Linagliptin 5 mg +Metformin	61	-0,42 (0,10)	0,21 (0,13)
	Glimepirid+Metformin	79	-0,63 (0,09)	
USA	Linagliptin 5 mg +Metformin	68	-0,14 (0,09)	0,08 (0,13)
	Glimepirid+Metformin	75	-0,22 (0,09)	
***Baseline*-BMI**				
<25 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	105	-0,50 (0,08)	0,14 (0,11)
	Glimepirid+Metformin	92	-0,64 (0,08)	
25 - <30 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	284	-0,46 (0,05)	0,17 (0,07)
	Glimepirid+Metformin	270	-0,62 (0,05)	
30 - ≤35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	242	-0,38 (0,05)	0,19 (0,07)
	Glimepirid+Metformin	257	-0,58 (0,05)	
>35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	133	-0,30 (0,07)	0,44 (0,10)
	Glimepirid+Metformin	136	-0,74 (0,07)	
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 51, 55, 62, 63, 69				

			Änderung (%) von *baseline* bis Studienende	**Behandlungseffekt vs. Glimepirid**
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**MW (SE)[2]**	**MWD (%, SE)[2]**

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (engl. *standard error*)

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

2: Adjustierte MWD berechnet mittels Kovarianzanalyse adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

3: Zur absoluten Veränderung des HbA1c wurde kein Konfidenzintervall berechnet.

Bei der Subgruppenanalyse der Männer wurde der HbA1c-Wert mit Linagliptin 5 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin stärker gesenkt (adj. MWD 0,29% [0,05]) als bei der Subgruppe der Frauen (adj. MWD 0,10% [0,06]). Das Ergebnis war darüber hinaus bei den Frauen und Männern signifikant. Die Effektschätzer waren gleichgerichtet.

Hinsichtlich der Patienten in den Altersgruppen <50, 50-<65 und 65-<75 Jahre senkte die Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metfomin deutlich stärker den HbA1c-Wert als Glimepirid+Metformin (<50 Jahre: adj. MWD 0,41% [0,11]; 50-<65-Jahre: adj. MWD 0,17% [0,05]; 65-<75-Jahre: adj. MWD 0,24% [0,08]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Altersgruppe der ≥75-jährigen zwischen den Behandlungen festgestellt.

Bei der Subgruppenanalyse der Länder zeigten Dänemark, Frankreich, Deutschland, Indien und die Niederlande eine signifikante absolute Veränderung im HbA1c-Wert. In diesen Ländern bewirkte die Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin eine stärkere Reduktion als Glimepirid+Metformin (Dänemark: adj. MWD 0,72% [0,27]; Frankreich: adj. MWD 0,49% [013]; Deutschland: adj. MWD 0,23% [0,07]; Indien: adj. MWD 0,38% [0,17]; Niederlande: adj. MWD 0,62% [0,25]. Insgesamt ist der Effekt in Bezug auf die untersuchten Länder nicht gleichgerichtet, wodurch sich keine Konsequenz ableiten lässt.

Bei Patienten mit *baseline*-BMI 25-<30, 30-<35 und >35 kg/m² konnten statistisch signifikante Unterschiede bei der Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Glimepirid+Metformin gezeigt werden. In der Subgruppe der Patienten mit *baseline*-BMI >35 kg/m² senkte die Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin am stärksten den HbA1c-Wert im Vergleich zu Glimepirid+Metformin. In den beiden anderen Subgruppen wurde der Effekt mit sinkendem *baseline*-BMI-Wert schwächer. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe *baseline*-BMI <25 kg/m² zwischen den Behandlungen festgestellt. Die Effektschätzer waren gleichgerichtet.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% im Vergleich zu *baseline*

Studie 1275.1

Tabelle 4-167: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3441	I^2=0,000; p=0,9422
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=7,913; p=0,3536	I^2=28,813, p=0,2392
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=17,349; p=0,3043	I^2=0,000; p=0,4998
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,7998	I^2=0,000; p=0,4801
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,6738	I^2=0,000 p=0,9489
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9613	I^2=0,000; p=0,9418
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9208	I^2=0,000; p=0,4836
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6479	I^2=0,000; p=0,5430
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5375	I^2=29,449; p=0,2423
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 140, 146, 156, 191, 237, 247, 255, 261, 271			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Erreichung des HbA1c-Zielwertes (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*- HbA1c ≥7%) ergab sich in der Studie 1275.1 weder ein Hinweis noch ein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,2 bzw. <0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen in beiden Dosierungen.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Senkung des HbA1c-Wertes <7% nach 52 Wochen (HbA1c ≥7% bei *baseline*) für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=21,216; p=0,2599
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=85,711 ; p=0,0001
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=36,687; p=0,1920
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=76,602; p=0,0387
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,6777
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9905
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=7,680; p=0,3547
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000 ; p=0,9982
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=11,574; p=0,3227
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 132, 138, 148, 346, 414, 424, 432, 438, 448		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*- HbA1c ≥7%) ergab sich für die Subgruppen Alter sowie den *baseline*-HbA1c ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) mit der Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin). Bei einem zugrunde gelegten

Interaktions-p-Wert von <0,2 ergab sich zusätzlich für die Subgruppe Diabetesdauer ein Hinweis auf Interaktion mit der Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin).

Tabelle 4-169: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	180	83 (46,1)	2,10 [1,32; 3,34]	1,50 [1,15; 1,95]	0,15 [0,05; 0,25]
	Glimepirid+Met-formin	195	60 (30,8)			
50 - <65 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	355	134 (37,7)	0,93 [0,67; 1,28]	0,95 [0,79; 1,14]	-0,02 [-0,09; 0,04]
	Glimepirid+Met-formin	382	152 (39,8)			
65 - <75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	132	40 (30,3)	0,53 [0,30; 0,93]	0,59 [0,43; 0,81]	-0,21 [-0,33; -0,09]
	Glimepirid+Met-formin	115	59 (51,3)			
≥75 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	23	10 (43,5)	-	1,43 [0,66; 3,10]	0,13 [-0,15; 0,41]
	Glimepirid+Met-formin	23	7 (30,4)			
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	65	33 (50,8)	1,56 [0,74; 3,27]	1,28 [0,88; 1,85]	0,11 [-0,06; 0,28]
	Glimepirid+Met-formin	73	29 (39,7)			
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	303	131 (43,2)	1,22 [0,86; 1,71]	1,08 [0,89; 1,30]	0,03 [-0,05; 0,11]
	Glimepirid+Met-formin	314	126 (40,1)			
>5-10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	200	62 (31,0)	0,80 [0,50; 1,27]	0,81 [0,62; 1,07]	-0,07 [-0,17; 0,02]
	Glimepirid+Met-formin	194	74 (38,1)			
>10 Jahre	Empagliflozin 25 mg +Metformin	122	41 (33,6)	0,79 [0,45; 1,38]	0,92 [0,66; 1,28]	-0,03 [-0,15; 0,09]
	Glimepirid+Met-formin	134	49 (36,6)			

***Baseline*-HbA1c**						
<8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	509	229 (45,0)	0,95 [0,73; 1,22]	0,94 [0,82; 1,07]	-0,03 [-9,18; 2,98]
	Glimepirid+Met-formin	524	252 (48,1)			
≥8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	181	38 (21,0)	1,69 [0,97; 2,96]	1,54 [0,98; 2,43]	0,07 [-0,00; 0,15]
	Glimepirid+Met-formin	191	26 (13,6)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448						
BMI: *Body Mass Index;* FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non*-completers considered failure 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, *baseline* Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.						

Bei der Subgruppenanalyse der unter 50-jährigen Patienten erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Zielwert (<7%) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: 1,50; 95%-KI [1,15; 1,95]) als Patienten in höheren Altersgruppen (RR: 50-≤65 Jahre: 0,95 [0,79; 1,14]; 65-≤75 Jahre: 0,59 [0,43; 0,81]; ≥75 Jahre: 1,43 [0,66; 3,10]). Mit Ausnahme der Altersgruppe der 65 bis ≤75-Jährigen, in der ein negativer Behandlungseffekt mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin auftritt, sind die Ergebnisse gleichgerichtet.

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit kurzer Diabetesdauer (Dauer ≤1 Jahr) erreichten deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin den HbA1c-Zielwert (<7%) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 1,28 [0,88; 1,85]) als in Gruppen mit längerer Diabetesdauer (RR: Dauer >1-5 Jahre: 1,08 [0,89; 1,30]; Dauer >5-10 Jahre: 0,81 [0,62; 1,07]; Dauer >10 Jahre: 0,92 [0,66; 1,28]). Die Effekte sind über alle Kategorien der Diabetesdauer hinweg ähnlich und nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des *baseline*-HbA1c zeigte sich, dass Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und höherem *baseline*-HbA1c vermehrt den HbA1c-Zielwert (<7%) erreichten im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: *Baseline*-HbA1c ≥8,5%: 1,54 [0,98; 2,43]) als Patienten mit niedrigem *baseline*-HbA1c (RR: *Baseline*-HbA1c <8,5%: 0,94 [0,82; 1,07]). Die Effekte sind in allen *baseline*-HbA1c-Kategorien nicht gleichgerichtet, allerdings nicht statistisch signifikant.

Studie 1218.20

Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt HbA1c <7% nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=91,309; p=0,0007
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=37,193; p=0,1889
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=20,388; p=0,2848
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9318
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9333
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9450
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5368
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=27,307; p=0,2481
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4345
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 161, 165, 169, 193, 200, 204, 208, 212, 216		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) ergab sich in der Studie 1218.20 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin und der Altersgruppen (Interaktions-p-Wert <0,2). Zusätzlich ergab sich in der Subgruppe Geschlecht ein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,05) für eine Interaktion in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-171: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit HbA1c <7% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – Population FAS (NCF)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Linagliptin 5 mg +Metformin	352	90 (25,6)	0,44 [0,31; 0,61]	0,58 [0,47; 0,72]	-0,18 [-0,25; -0,11]
	Glimepirid+Metformin	353	155 (43,9)			
weiblich	Linagliptin 5 mg +Metformin	239	86 (36,0)	0,91 [0,61; 1,36]	1,02 [0,80; 1,29]	0,01 [-0,08; 0,09]
	Glimepirid+Metformin	240	85 (35,4)			
Altersgruppen						
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	86	15 (17,4)	0,26 [0,12; 0,59]	0,49 [0,28; 0,84]	-0,18 [-0,32; -0,05]
	Glimepirid+Metformin	78	28 (35,9)			
50 - <65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	317	101 (31,9)	0,63 [0,44; 0,90]	0,78 [0,64; 0,97]	-0,09 [-0,16; -0,01]
	Glimepirid+Metformin	317	129 (40,7)			
65 - <75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	162	50 (30,9)	0,59 [0,36; 0,97]	0,70 (0,53; 0,94)	-0,13 [-0,23; -0,03]
	Glimepirid+Metformin	171	75 (43,9)			
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	26	10 (38,5)	1,48 [0,43; 5,15]	1,30 [0,61; 2,77]	0,09 [-0,17; 0,34]
	Glimepirid+Metformin	27	8 (29,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 159, 160, 210, 211

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non*-completers considered failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben;
FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

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

Bei der Subgruppenanalyse der weiblichen Patienten erreichten mehr Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin einen HbA1c-Wert von <7% im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 1,02,; 95%-KI [0,80; 1,29]), als in der männlichen Subgruppe (RR 0,58; 95%-KI [0,47; 0,72]). Der Unterschied ist zwischen den Behandlungen mit Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin nur bei männlichen Patienten signifikant. Zudem ist das Ergebnis in beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet.

In allen Altersgruppen erreichten signifikant weniger Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin den HbA1c-Zielwert (<7%) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: <50 Jahre: 0,49; 95%-KI [0,28; 0,84]; 50-<65 Jahre: 0,78; 95%-KI [0,64; 0,97]; 65-<75 Jahre: 0,70; 95%-KI [0,53; 0,94]) mit Ausnahme der Gruppe der ≥75-Jährigen in der kein signifikanter Unterschied auftritt (RR: ≥75 Jahre: 1,30 [0,61; 2,77]).

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

Studie 1275.1

Tabelle 4-172: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8256	I^2=0,000; p=0,9554
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=19,938; p=0,2901	I^2=30,999; p=0,2263
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9769	I^2=0,000; p=0,5900
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8022	I^2=0,000; p=0,6887
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9866	I^2=0,000; p=0,9788
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9288	I^2=2,423; p=0,4110
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7412	I^2=0,000; p=0,8436
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9146	I^2=0,000; p=0,9023
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8893	I^2=0,000; p=0,5862
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 439, 445, 453, 471, 517, 527, 535, 541, 551			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der

Subgruppen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes Gewichtsveränderung ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 bei *baseline*) für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3669
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7385
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9680
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9546
Länder	individuell	I^2=3,591; p=0,4120
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=65,991; p=0,0318
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=35,472; p=0,2123
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7791
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 804, 810, 818, 964, 1014, 1024, 1032, 1038, 1048		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppe ethnische Herkunft ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) nach 52 Wochen.

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m²

bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Gewichts-reduktion >5% bzw. >10% n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]						
Ethnische Herkunft						
weiß	Empagliflozin 25 mg +Metformin	395	101 (25,6)	24,16 [10,45; 55,84]	17,94 [7,97; 40,41]	0,24 [0,20; 0,29]
	Glimepirid+Met-formin	421	6 (1,4)			
afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	9	1 (11,1)	0,87 [0,04; 17,22]	0,89 [0,07; 12,00]	-0,01 [-0,32; 0,29]
	Glimepirid+Met-formin	8	1 (12,5)			
asiatisch	Empagliflozin 25 mg +Metformin	110	38 (34,5)	15,19 [5,20; 44,37]	10,28 [3,79; 27,86]	0,31 [0,22; 0,41]
	Glimepirid+Met-formin	119	4 (3,4)			
andere	Empagliflozin 25 mg +Metformin	1	0	-	-	-
	Glimepirid+Met-formin	0	-			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 1016-1019, 1020-1023, 1024						

FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören werden als Therapieversager behandelt.

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

Bei der Subgruppenanalyse zur ethnischen Herkunft konnten Patienten mit weißer Herkunft signifikant häufiger mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine Gewichtsreduktion von >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) bzw. >10% (BMI >35 bei *baseline*) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 17,94, 95%-KI [7,97; 40,41]) erreichen. Auch signifikant mehr Patienten asiatischer Herkunft haben ihr Gewicht >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) bzw >10% (BMI >35 bei *baseline*) im Vergleich zu Glimepirid+Metformin reduziert (RR 10,28, 95%-KI [3,79; 27,86]). Die Ergebnisse sind gleichgerichtet. Für Patienten mit afro-

amerikanischer Herkunft konnte aufgrund der kleinen Fallzahl kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin festgestellt werden (RR 0,89, 95%-KI [0,07; 12,00]).

Die Subgruppe mit sonstiger ethnischer Herkunft konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht näher betrachtet werden.

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 in Kombination mit einer geringen Fallzahl - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion sind häufig gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Ein Nichterreichen statistischer Signifikanz in einzelnen Subgruppen ist darüberhinaus aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen nicht aussagekräftig.

Studie 1218.20

Tabelle 4-175: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9041
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5276
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8581
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9991
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9638
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=5,564; p=0,3652
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5199
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4722
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 294, 298, 302, 323, 330, 334, 338, 342, 346		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)

Studie 1275.1

Tabelle 4-176: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5252	I^2=41,920; p=0,1895
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5381	I^2=0,000; p=0,6591
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4426	I^2=0,000; p=0,7964
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5435	I^2=0,000; p=0,4851
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,7135	I^2=0,000; p=0,9792
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,6077	I^2=0,000; p=0,7651
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=32,401; p=0,2179	I^2=0,000; p=0,6516
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=27,279; p=0,2482	I^2=0,000; p=0,4138
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5111	I^2=0,000; p=0,5533
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 691, 697, 707, 721, 767, 777, 785, 791, 801			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die *responder*-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) ergab sich in der

Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05). In der Linagliptin 5 mg+Metfomin-Gruppe zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2).

Bei einem zugrunde gelegten Interaktions-p-Wert von <0,2 ergab sich in beiden Behandlungsgruppen (Empagliflozin 25 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin) in keiner weiteren Subgruppe ein Hinweis auf eine Interaktion.

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Behandlungseffekt vs. Linagliptin 5 mg		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1275.1						
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 10 mg +Metformin	57	23 (40,4)	0,73 [0,33; 1,62]	0,85 [0,54; 1,32]	-0,07 [-26,87; 12,12]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	44	21 (47,7)			
weiblich	Empagliflozin 10 mg +Metformin	42	22 (52,4)	1,64 [0,65; 4,15]	1,33 [0,80; 2,22]	0,13 [-0,10; 0,35]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	13 (39,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 787, 788, 789, 790, 791						

FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

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

In der Subgruppe der weiblichen Patienten erreichten mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin einen SBP/DBP <140/90 mmHg im Vergleich zu Linagliptin 5 mg+Metformin (RR 1,33, 95%-KI [0,80; 2,22]) als in der männlichen Subgruppe (RR 0,85, 95%-KI [0,54; 1,32]). Der Unterschied ist zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin in den Subgruppen nicht signifikant. Zudem ist das Ergebnis in beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet.

Studie 1245.28

Tabelle 4-178: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6132
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=11,978; p=0,3329
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,7814
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6366
Länder	individuell	I^2=24,492; p=0,1410
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9286
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8089
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9922
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9081
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014l) S. 1329, 1335, 1345, 1496, 1546, 1556, 1564, 1570, 1580		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: p-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Bei einem zugrunde gelegten Interaktions-p-Wert von <0,2 ergab sich in der Subgruppe der Länder ein Hinweis auf eine Interaktion in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]						
Länder						
Argentinien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	38	18 (47,4)	0,71 [0,26; 1,92]	0,79 [0,52; 1,20]	-0,13 [-0,35; 0,09]
	Glimepirid+Met-formin	40	26 (60,0)			
Österreich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	13	6 (46,2)	3,24 [0,56; 18,72]	2,15 [0,67; 6,89]	0,25 [-0,10; 0,59]
	Glimepirid+Met-formin	14	3 (21,4)			
Kanada	Empagliflozin 25 mg +Metformin	43	22 (51,2)	6,70 [2,19; 20,46]	3,79 [1,59; 9,00]	0,38 [0,19; 0,56]
	Glimepirid+Met-formin	37	5 (13,5)			
Kolumbien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	6	2 (33,3)	1,61 [0,08; 30,90]	1,67 [0,21; 13,43]	0,13 [-0,38; 0,65]
	Glimepirid+Met-formin	5	1 (20,0)			
Tschechische Republik	Empagliflozin 25 mg +Metformin	32	9 (28,1)	0,90 [0,30; 2,71]	0,94 [0,43; 2,04]	-0,02 [-0,24; 0,21]
	Glimepirid+Met-formin	30	9 (30,0)			
Finnland	Empagliflozin 25 mg +Metformin	22	9 (40,9)	1,29 [0,36; 4,63]	1,60 [0,77; 3,32]	0,15 [-0,09; 0,40]
	Glimepirid+Met-formin	39	10 (25,6)			
Hongkong	Empagliflozin 25 mg +Metformin	11	7 (63,6)	4,41 [0,57; 34,42]	2,23 [0,64; 7,80]	0,35 [-0,09; 0,79]
	Glimepirid+Met-formin	7	2 (28,6)			
Indien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	37	16 (43,2)	1,07 [0,46; 2,50]	1,04 [0,64; 1,70]	0,02 [-0,19; 0,22]
	Glimepirid+Met-formin	53	22 (41,5)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Italien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	17	10 (58,8)	1,69 [0,42; 6,87]	1,54 [0,79; 3,03]	0,21 [-0,11; 0,52]
	Glimepirid+Met-formin	21	8 (38,1)			
Malaysia	Empagliflozin 25 mg +Metformin	27	16 (59,3)	3,38 [0,95; 12,00]	1,88 [0,90; 3,90]	0,28 [-0,00; 0,56]
	Glimepirid+Met-formin	19	6 (31,6)			
Mexico	Empagliflozin 25 mg +Metformin	22	8 (36,4)	0,62 [0,18; 2,10]	0,83 [0,41; 1,68]	-0,08 [-0,36; 0,20]
	Glimepirid+Met-formin	25	11 (44,0)			
Niederlande	Empagliflozin 25 mg +Metformin	16	8 (50,0)	35,65 [1,44; >99,99]	5,50 [0,80; 37,97]	0,41 [0,11; 0,71]
	Glimepirid+Met-formin	11	1 (9,1)			
Norwegen	Empagliflozin 25 mg +Metformin	16	4 (25,0)	0,61 [0,13; 2,97]	0,71 [0,24; 2,06]	-0,10 [-0,41; 0,21]
	Glimepirid+Met-formin	17	6 (35,3)			
Philippinen	Empagliflozin 25 mg +Metformin	18	7 (38,9)	1,38 [0,36; 5,37]	1,23 [0,51; 2,97]	0,07 [-0,23; 0,38]
	Glimepirid+Met-formin	19	6 (31,6)			
Portugal	Empagliflozin 25 mg +Metformin	4	1 (25,0)	-	0,40 [0,08; 1,90]	-0,45 [-1,00; 0,27]
	Glimepirid+Met-formin	1	1 (100,0)			
Schweden	Empagliflozin 25 mg +Metformin	28	10 (35,7)	2,80 [0,70; 11,10]	1,96 [0,71; 5,43]	0,18 [-0,06; 0,42]
	Glimepirid+Met-formin	22	4 (18,2)			
Schweiz	Empagliflozin 25 mg +Metformin	2	2 (100,0)	-	3,33 [0,29; 38,75]	0,58 [-0,15; 1,00]
	Glimepirid+Met-formin	1	0			
Spanien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	33	15 (45,5)	3,04 [1,03; 8,97]	1,93 [0,95; 3,94]	0,22 [-0,00; 0,44]
	Glimepirid+Met-formin	34	8 (23,5)			

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Südafrika	Empagliflozin 25 mg +Metformin	43	24 (55,8)	2,61 [1,07; 6,32]	1,67 [1,02; 2,74]	0,22 [0,02; 0,43]
	Glimepirid+Met-formin	45	15 (33,3)			
Taiwan	Empagliflozin 25 mg +Metformin	17	12 (70,6)	1,94 [0,42; 8,83]	1,24 [0,71; 2,14]	0,13 [-0,20; 0,47]
	Glimepirid+Met-formin	14	8 (57,1)			
Thailand	Empagliflozin 25 mg +Metformin	10	7 (70,0)	1,12 [0,16; 7,60]	1,10 [0,60; 2,01]	0,06 [-0,34; 0,47]
	Glimepirid+Met-formin	11	7 (63,6)			
Groß-britannien	Empagliflozin 25 mg +Metformin	37	21 (56,8)	3,59 [1,35; 9,54]	2,10 [1,15; 3,83]	0,30 [0,08; 0,51]
	Glimepirid+Met-formin	37	10 (27,0)			
USA	Empagliflozin 25 mg +Metformin	29	13 (44,8)	1,89 [0,67; 5,28]	1,47 [0,78; 2,77]	0,14 [-0,09; 0,38]
	Glimepirid+Met-formin	36	11 (30,6)			

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 1498-1520, 1521-1543, 1544, 1545, 1546

FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

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

In der Subgruppenanalyse der Niederlande erreichten deutlich mehr Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin einen SBP/DBP <140/90 mmHg im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 5,50, 95%-KI [0,80; 37,97]) als Patienten in anderen Ländern (RR, Schweiz: 3,33, 95%-KI [0,29; 38,75]; Großbritannien: 2,10, 95%-KI [1,15; 3,83]; Schweden: 1,96, 95%-KI [0,71; 5,43]; Spanien: 1,93, 95%-KI [0,95; 3,94]; Malaysia: 1,88, 95%-KI [0,90; 3,90]; Südafrika: 1,67, 95%-KI [1,02; 2,74]; Italien: 1,54, 95%-KI [0,79; 3,03]; USA: 1,47, 95%-KI [0,78; 2,77]; Taiwan: 1,24, 95%-KI [0,71; 2,14]; Philippinen: 1,23, 95%-KI [0,51; 2,97]; Thailand: 1,10, 95%-KI [0,60; 2,01]; Mexico: 0,83, 95%-KI [0,41; 1,68]; Norwegen: 0,71, 95%-KI [0,24; 2,06]; Portugal: 0,40, 95%-KI [0,08; 1,90]).

Mit Ausnahme der Länder Mexiko, Norwegen und Portugal, in denen ein negativer Behandlungseffekt mit Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin auftritt, sind die übrigen Ergebnisse gleichgerichtet.

Studie 1218.20

Tabelle 4-180: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6446
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=28,538; p=0,2409
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5179
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9755
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,6237
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9781
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8749
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5009
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5831
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 419, 423, 427, 451, 458, 462, 466, 470, 474		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen.

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für die *responder*-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Bei einem zugrunde gelegten Interaktions-p-Wert von <0,2 ergab sich zudem in keiner Subgruppe ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin.

4.3.2.1.3.2.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate UE

Studie 1275.1

Tabelle 4-181: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=33,363; p=0,2206	I^2=0,000; p=0,9766
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9714	I^2=0,000; p=0,4053
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=6,201; p=0,3620	I^2=0,000; p=0,7391
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=1,117; p=0,3146	I^2=0,000; p=0,8914
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9882	I^2=0,000; p=0,8797
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9707	I^2=0,000; p=0,9993
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9344	I^2=0,000; p=0,8129
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6729	I^2=0,000; p=0,8283
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6324	I^2=0,000; p=0,9777
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1131, 1164, 1189, 1257, 1258, 1427, 1572, 1607, 1634, 1659			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-182: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9806
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9753
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=3,409; p=0,3756
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5615
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,7543
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6781
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6976
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4887
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2210, 2243, 2268, 2521, 3246, 3403, 3438, 3465, 3490		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

In der Studie 1245.28 wurde in keiner Subgruppe ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2) für den Endpunkt Gesamtrate UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und einer Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-183: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8701
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7487
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=14,470; p=0,3106
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,3829
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,5709
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9798
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9333
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=60,782; p=0,0781
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 639, 643, 647, 676, 683, 687, 691, 695, 699		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für die Gesamtrate UE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

			Patienten mit Gesamtrate UE	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	256 (80,5)	0,78 [0,51; 1,20]	0,96 [0,90; 1,04]	-0,03 [-0,09; 0,03]
	Glimepirid+Met-formin	284	238 (83,8)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	320 (78,0)	0,61 [0,43; 0,88]	0,92 [0,86; 0,98]	-0,07 [-0,12; -0,02]
	Glimepirid+Met-formin	431	367 (85,2)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	35 (72,9)	0,15 [0,04; 0,58]	0,77 [0,64; 0,92]	-0,22 [-0,36; -0,08]
	Glimepirid+Met-formin	60	57 (95,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 689, 690						

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; TS: *Treated set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

Bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) wurden höhere Anteile von Patienten mit UE in den Behandlungsgruppen Glimepirid+Metformin für alle Nierenfunktions-kategorien gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt (RR: ≥90 ml/min: 0,96, 95%-KI [0,90; 1,04]; 60-<90 ml/min: 0,92, 95%-KI [0,86; 0,98]; 30-<60 ml/min: 0,77, 95%-KI [0,64; 0,92]). Für die Kategorien 60-<90 ml/min und 30-<60 ml/min war der Unterschied signifikant. Der Effekt war in der Subgruppe der Nierenfunktion gleichgerichtet.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Studie 1275.1

Tabelle 4-185: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8104	I^2=0,000; p=0,9830
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=25,856; p=0,2565	I^2=0,000; p=0,7238
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6112	I^2=0,000; p=0,6012
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6664	I^2=37,380; p=0,2063
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9967	I^2=0,000; p=0,9886
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9721	I^2=0,000; p=0,9944
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9933	I^2=0,000; p=0,5383
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5650	I^2=0,000; p=0,6344
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8209	I^2=0,000; p=0,8681
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2774, 2789, 2804, 2854, 2855, 2942, 2997, 3014, 3027, 3042			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch im Vergleich mit Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfektionen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin

5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Harnwegsinfektionen für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-186: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=67,551; p=0,0792
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=31,683; p=0,2222
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4073
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5581
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,5641
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6413
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9627
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6954
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5921, 5936, 5951, 6186, 6461, 6520, 6537, 6550, 6565		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Im Vergleich zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin konnte in der Subgruppe Geschlecht hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfektionen ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) festgestellt werden.

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegs-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	25 (5,8)	2,28 [1,10; 4,69]	2,22 [1,10; 4,44]	0,03 [0,01; 0,06]
	Glimepirid+Met-formin	421	11 (2,6)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	52 (15,6)	1,13 [0,74; 1,72]	1,10 [0,77; 1,57]	0,01 [-0,04; 0,07]
	Glimepirid+Met-formin	359	51 (14,2)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 6546–6547, 6548–6549, 6550						

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

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

Bei den männlichen Patienten wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin hinsichtlich Harnwegsinfektionen während 52 Wochen festgestellt (RR 2,22, 95%-KI [1,10; 4,44]). Für die weiblichen Patienten war kein Unterschied zwischen den Behandlungen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin vorhanden.

Studie 1218.20

Tabelle 4-188: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8921
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=22,085; p=0,2781
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6890
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8934
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,8507
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5370
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5106
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=51,295; p=0,1283
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1398, 1402, 1406, 1435, 1442, 1446, 1450, 1454, 1458		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Hinsichtlich der aufgetretenen Harnwegsinfektionen ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppe Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für Harnwegsinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Harnwegs-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	21 (6,6)	1,80 [0,85; 3,82]	1,71 [0,84; 3,47]	0,03 [-0,01; 0,06]
	Glimepirid+Met-formin	284	11 (3,9)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	21 (5,1)	0,87 [0,48; 1,58]	0,88 [0,50; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	Glimepirid+Met-formin	431	25 (5,8)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	6 (12,5)	4,15 [0,78; 21,96]	3,75 [0,79; 17,75]	0,09 [-0,01; 0,20]
	Glimepirid+Met-formin	60	2 (3,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1448, 1449						

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; TS: *Treated set*

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

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

Bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion (eGFR) wurden höhere Anteile von Patienten mit Harnwegsinfektionen in den Behandlungsgruppen Glimepirid+Metformin für die Nierenfunktionskategorie 60-<90 ml/min gegenüber Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt (RR 0,88, 95%-KI [0,50; 1,55]). Für die Kategorie ≥90 ml/min und 30-<60 ml/min waren die Anteile von Patienten mit Harnwegsinfektionen in den Behandlungsgruppen mit Linagliptin 5 mg+Metformin erhöht [RR: ≥90 ml/min: 1,71, 95%-KI [0,84; 3,47]; 30-<60 ml/min: 3,75, 95%-KI [0,79; 17,75]). Der Effekt war bei der Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion nicht gleichgerichtet. Für keine Subgruppe war der Unterschied signifikant. Ein Nichterreichen statistischer Signifikanz in einzelnen Subgruppen ist nicht aussagekräftig.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Studie 1275.1

Tabelle 4-190: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen**	
		Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5869	I^2=0,000; p=0,3873
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4423	I^2=0,000; p=0,9648
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9420	I^2=0,000; p=0,9538
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=2,105; p=0,3122	I^2=0,000; p=0,5456
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9989	I^2=0,000; p=0,9882
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9973	I^2=0,000; p=0,9938
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7407	I^2=0,000; p=0,8896
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4785	I^2=0,000; p=0,9088
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6989	I^2=0,000; p=0,6549
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2783, 2794, 2813, 2895, 2987, 3006, 3021, 3032, 3051			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt Genitalinfektionen war weder ein Beleg noch ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2) in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für eine der Subgruppen während 52 Wochen vorhanden.

Auch im Vergleich mit Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Auftretens von Genitalinfektionen ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf Genitalinfektionen für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-191: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=33,135; p=0,2214
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=15,804; p=0,3127
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5488
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6273
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9706
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=43,411; p=0,1510
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=46,260; p=0,1338
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6809
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5930, 5941, 5960, 6411, 6510, 6529, 6544, 6555, 6574		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt Genitalinfektionen wurde ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2) in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für die Subgruppen ethnische Herkunft sowie *baseline*-BMI während 52 Wochen festgestellt.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Genital-infektionen n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Ethnische Herkunft						
weiß	Empagliflozin 25 mg+Metformin	498	60 (12,0)	8,78 [4,15; 18,57]	7,82 [3,78; 16,18]	0,11 [0,07; 0,14]
	Glimepirid+Metformin	519	8 (1,5)			
afro-amerikanisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	12	1 (8,3)	-	2,08 [0,10; 45,45]	0,06 [-0,17; 0,29]
	Glimepirid+Metformin	8	0			
asiatisch	Empagliflozin 25 mg+Metformin	254	10 (3,9)	2,53 [0,78; 8,18]	2,49 [0,79; 7,84]	0,02 [-0,00; 0,05]
	Glimepirid+Metformin	253	4 (1,6)			
andere	Empagliflozin 25 mg+Metformin	1	0	-	-	-
	Glimepirid+Metformin	0	0			
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	131	5 (3,8)	2,17 [0,41; 11,42]	2,14 [0,42; 10,80]	0,02 [-0,02; 0,06]
	Glimepirid+Metformin	112	2 (1,8)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	284	17 (6,0)	3,14 [1,22; 8,09]	3,02 [1,21; 7,56]	0,04 [0,01; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	303	6 (2,0)			
30 - ≤35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	214	25 (11,7)	9,59 [2,84; 32,32]	8,57 [2,63; 27,96]	0,10 [0,06; 0,15]
	Glimepirid+Metformin	220	3 (1,4)			
>35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg+Metformin	136	24 (17,6)	32,02 [4,25; >99,99]	25,59 [3,51; 186,57]	0,17 [0,10; 0,24]
	Glimepirid+Metformin	145	1 (0,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 6521-6524, 6525-6528, 6529, 5952–5955, 5956-5959, 5960						

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; TS: *Treated set*

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

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

Hinsichtlich der ethnischen Herkunft war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin lediglich bei Patienten mit weißer Herkunft signifikant (RR 7,82, 95%-KI [3,78; 16,18]). Die Patienten mit weißer Herkunft und Empagliflozin 25 mg+Metformin hatten signifikant häufiger Genitalinfektionen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin.

Bezüglich des *baseline*-BMI zeigte sich, dass bei Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und höheren *baseline*-BMI-Kategorien vermehrt Genitalinfektionen auftraten im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: BMI 25-<30 kg/m²: 3,02, 95%-KI [1,21; 7,56]; BMI 30 - ≤35 kg/m²: 8,57; 95%-KI [2,63; 27,96]; BMI >35 kg/m²: 25,59; 95%-KI [3,51; 186,57]) als bei Patienten mit der niedrigen *baseline* BMI-Kategorie (RR: BMI <25 kg/m²: 2,14; 95%-KI [0,42; 10,80]). Die Effekte sind in allen *baseline*-BMI-Kategorien gleichgerichtet.

Studie 1218.20

Tabelle 4-193: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,7308
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4418
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4015
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=36,234; p=0,2105
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9981
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5429
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,7553
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=54,386; p=0,1117
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1467, 1471, 1475, 1504, 1511, 1515, 1519, 1523, 1527		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Hinsichtlich der aufgetretenen Genitalinfektionen ergab sich in der Studie 1218.20 für die Subgruppe Nierenfunktion (eGFR) ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Für Genitalinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

			Patienten mit Genital-infektionen	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	7 (2,2)	2,16 (0,55; 8,44)	2,08 (0,54; 7,98)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Glimepirid+Met-formin	284	3 (1,1)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	0 (0,0)	n.k.	0,08 (0,01; 1,43)	-0,01 (-0,03; -0,00)
	Glimepirid+Met-formin	431	6 (1,4)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	0 (0,0)	n.k.	0,42 (0,02; 9,96)	-0,01 (-0,06; 0,03)
	Glimepirid+Met-formin	60	1 (1,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1517, 1518						

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; n.k.: Nicht kalkulierbar TS: *Treated set*

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

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

3: Nicht berechnet, da Behandlungsgruppen nicht verglichen werden konnten.

Patienten mit einer Nierenfunktion von 60 bis <90 ml/min/1,73 m² und 30 bis <60 ml/min/1,73 m² zeigten bei der Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin ein geringeres Risiko für Genitalinfektionen gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 60 - <90 ml/min: 0,08; 95%-KI [0,01; 1,43]; 30 - <60 ml/min: 0,42, 95%-KI [0,02; 9,96]) allerdings nicht signifikant. In der Subgruppe ≥90 ml/min/1,73 m² war der Effekt entgegengerichtet [RR 2,08, 95%-KI [0,54; 7,98]).

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Studie 1275.1

Tabelle 4-195: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,7973	I^2=0,000; p=0,9069
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9294	I^2=0,000; p=0,9883
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9518	I^2=0,000; p=0,8288
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6977	I^2=0,000; p=0,9871
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2=0,000; p=0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9777	I^2=0,000; p=0,9952
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9422	I^2=0,000; p=0,7967
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6882	I^2=0,000; p=0,9955
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 3219, 3225, 3235, 3276, 3323, 3333, 3341, 3347, 3357			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich MACE-3-Ereignisse ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich der MACE-3-Ereignisse ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5

mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf MACE-3-Ereignisse für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-196: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen**
		Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9425
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=26,113; p=0,2550
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5733
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=38,428; p=0,2025
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8008
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5430
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7882
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 6930, 6936, 6946, 7172, 7222, 7232, 7240, 7246, 7256		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Für den Endpunkt MACE-3-Ereignisse ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin und den Subgruppen für den Endpunkt MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf diesen Endpunkt für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-197: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen**
		Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=60,217; p=0,1129
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9579
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6530
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9244
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9908
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6147
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9129
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6082
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1605, 1609, 1613, 1642, 1649, 1653, 1657, 1661, 1665		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Im Vergleich zwischen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin konnte in der Subgruppe Geschlecht hinsichtlich des Auftretens von MACE-3-Ereignissen ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) festgestellt werden.

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Sub-gruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit MACE-3[2] n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[3] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Linagliptin 5 mg +Metformin	462	1 (0,2)	0,07 [0,01; 0,53]	0,07 [0,01; 0,55]	-0,03 [-0,04; -0,01]
	Glimepirid+Metformin	471	14 (3,0)			
weiblich	Linagliptin 5 mg +Metformin	314	2 (0,6)	0,66 [0,11; 4,01]	0,65 [0,11; 3,84]	-0,00 [-0,02; 0,01]
	Glimepirid+Metformin	304	3 (1,0)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1659, 1660						

MACE: *Major adverse cardiovascular events;* TS: *Treated set*

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

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

3: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin bei den männlichen Patienten hinsichtlich MACE-3-Ereignissen während 52 Wochen festgestellt werden (RR 0,07, 95%-KI [0,01; 0,55]). Für die weiblichen Patienten war kein Unterschied zwischen den Behandlungen Linagliptin 5 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin erkennbar (RR 0,65, 95%-KI [0,11; 3,84]. Der Effekt war in beiden Gruppen gleichgerichtet.

4.3.2.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie 1275.1

Tabelle 4-199: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3434	I^2=0,000; p=0,6538
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5811	I^2=0,000; p=0,9937
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,6406; p=0,3610	I^2=37,443; p=0,1874
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4851	I^2=0,000; p=0,5086
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2=0,0000; p=0,9988
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7511	I^2=0,0000; p=0,6010
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6216	I^2=0,000; p=0,4719
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7889	I^2=0,000; p=0,3899
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1149, 1174, 1207, 1339, 1340, 1517, 1590, 1621, 1644, 1677			

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

In der Studie 1275.1 wurde in der Subgruppe Diabetesdauer ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt. Ein Beleg auf eine Interaktion wurde nicht identifiziert.

Für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Linagliptin 5 mg		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1275.1						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	13	0	-	0,26 [0,01; 5,82]	-0,10 [-32,55; 12,42]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	10	1 (10,0)			
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	53	2 (3,8)	0,57 [0,09; 3,70]	0,59 [0,10; 3,39]	-0,03 [-0,11; 0,06]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	47	3 (6,4)			
>5-10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	40	5 (12,5)	-	11,81 [0,67; 206,88]	0,12 [0,01; 0,23]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	43	0			
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	2 (5,9)	-	4,71 [0,24; 94,58]	0,06 [-0,04; 0,15]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	32	0			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1669–1672, 1673–1676, 1677						

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

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

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

In der Subgruppe Diabetesdauer >5-10 Jahre gab es in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin aus der Studie 1275.1 häufiger Studienabbrüche aufgrund von UE als in der Linagliptin 5 mg+Metformin-Gruppe (RR: 11,81, 95%-KI [0,67; 206,88]) während 52 Wochen, jedoch nicht signifikant.

Es bestand kein Unterschied hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin in allen anderen Subgruppen-Kategorien.

Die Ergebnisse zwischen den Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, da es in den Subgruppen mit einer Diabetesdauer von ≤1 Jahr und >1-5 Jahren in der Behandlungsgruppe

Empagliflozin 10 mg+Metformin weniger Studienabbrüche aufgrund von UE gab, während in den Subgruppen mit einer Diabetesdauer von >5-10 Jahren und >10 Jahren weniger Patienten mit einer Behandlung mit Linagliptin 5 mg+Metformin die Studie abgebrochen haben. Insgesamt wurde in Bezug auf die Diabetesdauer eine qualitative Effektmodifikation beobachtet, die aufgrund der geringen Ereigniszahlen aber nicht aussagekräftig ist.

Studie 1245.28

Tabelle 4-201: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 –TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=50,836; p=0,1538
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=17,387; p=0,3041
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=18,687; p=0,2970
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5098
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9561
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=29,502; p=0,2352
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=66,970; p=0,0282
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4452
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2228, 2253, 2286, 2971, 3344, 3421, 3452, 3475, 3508		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

In der Studie 1245.28 wurde in der Subgruppe Geschlecht ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppe *baseline*-BMI ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	19 (4,4)	2,71 [1,13; 6,52]	2,65 [1,12; 6,23]	0,03 [0,00; 0,05]
	Glimepirid+Met-formin	421	7 (1,7)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	14 (4,2)	1,16 [0,54; 2,51]	1,16 [0,55; 2,43]	0,01 [-0,02; 0,03]
	Glimepirid+Met-formin	359	13 (3,6)			
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	3 (2,3)	0,65 [0,14; 2,96]	0,64 [0,15; 2,80]	-0,01 [-0,06; 0,03]
	Glimepirid+Met-formin	112	4 (3,6)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	284	17 (6,0)	2,70 [1,10; 6,60]	2,59 [1,09; 6,16]	0,04 [0,00; 0,07]
	Glimepirid+Met-formin	303	7 (2,3)			
30 - ≤35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	4 (1,9)	0,50 [0,15; 1,70]	0,51 [0,16; 1,68]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	Glimepirid+Met-formin	220	8 (3,6)			
>35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	9 (6,6)	10,19 [1,27; 81,57]	9,60 [1,23; 74,74]	0,06 [0,02; 0,10]
	Glimepirid+Met-formin	145	1 (0,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2278–2281, 2282–2285, 2286, 3471–3472, 3473–3474, 3475						

BMI: *Body Mass Index;* KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht zeigte sich ein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei den männlichen Patienten (RR 2,65, 95%-KI [1,12; 6,23]). Bei weiblichen Patienten war kein Unterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund von UE im Vergleich zu Glimepirid+Metformin festzustellen (RR 1,16, 95%-KI [0,55; 2,43]).

Studienabbrüche aufgrund von UE kamen signifikant häufiger für die Subgruppe *baseline*-BMI 25 - <30 kg/m² in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vor als in der Kontrollgruppe Glimepirid+Metformin (RR 2,59, 95%-KI [1,09; 6,16]. Zudem gab es signifikant mehr Studienabbrüche aufgrund von UE in der Subgruppe *baseline*-BMI >35 kg/m² unter den Patienten der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR 9,60, 95%-KI [1,23; 74,74]). In den übrigen beiden Kategorien waren die Effekschätzer entgegengerichtet und nicht signifikant. Es liegt dementsprechend eine qualitative Effektmodifikation vor.

Studie 1218.20

Tabelle 4-203: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=9,201; p=0,2940
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9922
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=22,287; p=0,2762
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9563
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9704
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9839
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=38,330; p=0,1820
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7895
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 777, 781, 785, 814, 821, 825, 829, 833, 837		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Für Studienabbruch aufgrund von UE ergab sich in Studie 1218.20 ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) mit der Subgruppe *baseline*-BMI für die Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Studien-abbruch aufgrund von UE n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	107	4 (3,7)	0,42 [0,12; 1,43]	0,44 [0,14; 1,40]	-0,05 [-0,12; 0,02]
	Glimepirid+Metformin	93	8 (8,6)			
25 – <30 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	289	14 (4,8)	0,36 [0,19; 0,69]	0,40 [0,22; 0,72]	-0,07 [-0,12; -0,03]
	Glimepirid+Metformin	278	34 (12,2)			
30 - ≤35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	244	14 (5,7)	0,64 [0,32; 1,28]	0,66 [0,35; 1,26]	-0,03 [-0,07; 0,02]
	Glimepirid+Metformin	266	23 (8,6)			
>35 kg/m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	136	10 (7,4)	1,27 [0,49; 3,34]	1,27 [0,52; 3,12]	0,02 [-0,04; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	138	8 (5,8)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 783, 784						

BMI: *Body Mass Index*; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set;* UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

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

Bezüglich des *baseline*-BMI zeigte sich, dass Patienten mit Linagliptin 5 mg+Metformin und niedrigeren *baseline*-BMI-Kategorien seltener die Studie aufgrund von UE abbrachen im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (RR: BMI <25 kg/m²: 0,44, 95%-KI [0,14; 1,40]; BMI 25-<30 kg/m²: 0,40, 95%-KI [0,22; 0,72]; BMI 30 - ≤35 kg/m²: 0,66; 95%-KI [0,35; 1,26]) als Patienten mit höherem *baseline*-BMI (RR: BMI >35 kg/m²: 1,27, 95%-KI [0,52; 3,12]). Der Unterschied war nur für die Subgruppe mit dem *baseline*-BMI von 25 bis <30 kg/m² signifikant. Die Effekte sind nicht in allen *baseline*-BMI-Kategorien gleichgerichtet. Es liegt dementsprechend eine qualitative Interaktion vor.

4.3.2.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie 1275.1

Tabelle 4-205: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5346	I^2=0,000; p=0,9249
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7107	I^2=0,000; p=0,5175
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6939	I^2=0,000; p=0,5078
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=61,223; p=0,1083	I^2=50,817; p=0,1539
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9993	I^2=0,000; p=0,9874
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9973	I^2=0,000; p=0,9899
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5576	I^2=0,000; p=0,8658
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6527	I^2=0,000; p=0,8013
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=28,104; p=0,2489	I^2=20,623; p=0,2837
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1158, 1179, 1216, 1380, 1381, 1562, 1599, 1628, 1649, 1686			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

In der Studie 1275.1 wurde in der Subgruppe *baseline*-HbA1c ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) für den Endpunkt SUE sowohl für die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin als auch für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin festgestellt. Die Hinweise auf Interaktion bestätigten sich somit in der jeweils anderen Dosierung.

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg)

				Behandlungseffekt vs. Empagliflozin 10 mg		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1275.1						
Woche 52 – TS-Population[1]						
***Baseline*-HbA1c**						
<8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	104	10 (9,6)	2,74 [0,83; 9,06]	2,55 [0,83; 7,87]	0,06 [-0,01; 0,13]
	Empagliflozin 10 mg +Metformin	106	4 (3,8)			
≥8,5%	Empagliflozin 25 mg +Metformin	37	0	-	0,18 [0,01; 3,71]	-0,06 [-0,15; 0,03]
	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	2 (5,9)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1175–1176, 1177-1178, 1179						

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: *Treated set*

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

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

In der Studie 1275.1 hatten Patienten mit einem *baseline*-HbA1c von <8,5%, die in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin waren, während 52 Wochen signifikant zahlreicher SUE als Patienten der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin (RR 2,55, 95%-KI [0,83; 7,87]).

Zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Empagliflozin 25 mg+Metformin konnte kein relevanter Unterschied bei einem *baseline*-HbA1c von ≥8,5% bezüglich SUE festgestellt werden.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1 (Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg)

				Behandlungseffekt vs. Linagliptin 5 mg		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1275.1						
Woche 52 – TS-Population[1]						
***Baseline*-HbA1c**						
<8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	106	4 (3,8)	0,45 [0,13; 1,53]	0,47 [0,15; 1,50]	-0,04 [-0,11; 0,02]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	99	8 (8,1)			
≥8,5%	Empagliflozin 10 mg +Metformin	34	2 (5,9)	-	4,86 [0,24; 97,51]	0,06 [-0,04; 0,15]
	Linagliptin 5 mg +Metformin	33	0			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1175–1176, 1177–1178, 1179						

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: *Treated set*

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

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

Hinsichtlich des Vergleichs zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin 10 mg+Metformin und Linagliptin 5 mg+Metformin ergab sich weder bei Patienten mit einem *baseline*-HbA1c von <8,5% noch mit einem *baseline*-HbA1c von ≥8,5% ein relevanter Unterschied in Bezug auf SUE.

Studie 1245.28

Tabelle 4-208: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=10,754; p=0,2898
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5523
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4480
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8959
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,7493
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8898
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=64,925; p=0,0359
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,4909
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2237, 2258, 2295, 3196, 3393, 3430, 3459, 3480, 3517		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

In der Studie 1245.28 wurde in der Subgruppe *baseline*-BMI ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) für den Endpunkt SUE für die Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt.

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

				Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**N**	**Patienten mit SUE n (%)**	**Odds Ratio[2] [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risiko-differenz [95%-KI]**
Studie 1245.28						
Woche 52 – TS-Population[1]						
***Baseline*-BMI**						
<25 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	131	13 (9,9)	1,93 [0,71; 5,27]	1,85 [0,73; 4,71]	0,05 [-0,02; 0,11]
	Glimepirid+Met-formin	112	6 (5,4)			
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	284	27 (9,5)	3,05 [1,45; 6,43]	2,88 [1,42; 5,84]	0,06 [0,02; 0,10]
	Glimepirid+Met-formin	303	10 (3,3)			
30 - ≤35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	214	17 (7,9)	1,17 [0,57; 2,40]	1,09 [0,57; 2,11]	0,01 [-0,04; 0,06]
	Glimepirid+Met-formin	220	16 (7,3)			
>35 kg/m²	Empagliflozin 25 mg +Metformin	136	12 (8,8)	0,68 [0,32; 1,47]	0,71 [0,36; 1,42]	-0,04 [-0,11; 0,04]
	Glimepirid+Met-formin	145	18 (12,4)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2291-2294, 2295						

BMI: *Body Mass Index;* KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TS: *Treated set*

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

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

Bezüglich der Subgruppe *baseline*-BMI zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg+Metformin zu Glimepirid+Metformin bei Patienten mit einem BMI von 25-<30 kg/m² bei *baseline* (RR 2,88, 95%-KI [1,42; 5,84]). Die Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe hatten mehr SUE als Patienten der Glimepirid+Metformin-Gruppe.

Es gab keine relevanten Unterschiede in der Anzahl der SUE zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin 25 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin hinsichtlich der Patienten mit einem *baseline*-BMI von <25, 30-<35 und >35 kg/m² während 52 Wochen.

Studie 1218.20

Tabelle 4-210: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=38,681; p=0,2016
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4759
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,3984
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5268
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,7427
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6500
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8805
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5741
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 846, 850, 854, 883, 890, 894, 898, 902, 906		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

Hinsichtlich Studienabbrüche aufgrund von UE zeigte sich in Studie 1218.20 während 52 Wochen weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2 bzw. <0,05) zwischen der Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und den Subgruppen, weshalb nachfolgend auch keine weiteren Subgruppen in bezug auf diesen Endpunkt für die Studie 1218.20 dargestellt werden.

4.3.2.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Studie 1275.1

Tabelle 4-211: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6098	I^2=0,000; p=0,8265
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8405	I^2=0,000; p=0,9641
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6872	I^2=0,000; p=0,7930
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8679	I^2=0,000; p=0,5761
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9976	I^2=0,000; p=0,9994
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9997	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9111	I^2=0,0000; p=0,9702
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,736; p=0,3882	I^2=0,000; p=0,7625
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9263	I^2=0,000; p=0,8731
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1854, 1860, 1870, 1911,1912, 1958, 1968, 1976, 1982, 1992			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes bestätigte Hypoglykämien ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-212: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3591
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4993
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=28,729; p=0,2397
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8562
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6442
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9352
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9599
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 3873, 3879, 3889, 4115, 4138, 4165, 4175, 4189, 4199		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-213: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,4060
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4845
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=72,457; p=0,0265
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6651
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,8007
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9994
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4214
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4354
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=59,865; p=0,0828
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 984, 988, 992, 1021, 1028, 1032, 1036, 1040, 1044		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

In der Studie 1218.20 ergab sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppe Diabetesdauer ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05). Des Weiteren wurde in der Subgruppe Nierenfunktion ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) für bestätigte Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin festgestellt.

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigter Hypoglykämie n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid: Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risikodifferenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	50	1 (2,0)	0,07 [0,01; 0,52]	0,09 [0,01; 0,67]	-0,20 [-0,31; -0,09]
	Glimepirid+Metformin	59	13 (22,0)			
>1-5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	324	17 (5,2)	0,13 [0,08; 0,23]	0,19 [0,12; 0,31]	-0,23 [-0,28; -0,17]
	Glimepirid+Metformin	299	83 (27,8)			
>5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	402	6 (1,5)	0,04 [0,02; 0,08]	0,05 [0,02; 0,12]	-0,27 [-0,32; -0,23]
	Glimepirid+Metformin	417	120 (28,8)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	10 (3,1)	0,11 [0,05; 0,22]	0,14 [0,07; 0,27]	-0,19 [-0,25; -0,14]
	Glimepirid+Metformin	284	64 (22,5)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	10 (2,4)	0,05 [0,03; 0,10]	0,08 [0,04; 0,15]	-0,29 [-0,34; -0,24]
	Glimepirid+Metformin	431	135 (31,3)			
30 - <60 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	4 (8,3)	0,21 [0,06; 0,72]	0,29 [0,11; 0,82]	-0,20 [-0,34; -0,06]
	Glimepirid+Metformin	60	17 (28,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1034, 1035, 1042, 1043						

eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; TS: *Treated set*

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

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

Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich in allen Kategorien der Diabetesdauer (RR: ≤1 Jahr: 0,09, 95%-KI [0,01; 0,67]; >1 - 5 Jahre: 0,19, 95%-KI [0,12; 0,31]; >5 Jahre:

0,05, 95%-KI [0,02; 0,12]) und der Nierenfunktion (RR: ≥90 ml/min; 0,14, 95%-KI [0,07; 0,27]; 60 - <90 ml/min: 0,08, 95%-KI [0,04; 0,15]; 30 - <60 ml/min: 0,29, 95%-KI [0,11; 0,82]) während 52 Wochen ein gleichgerichteter signifikanter Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion waren gleichgerichtet und es lag eine quantitative Interaktion vor, die keine Auswirkung auf das Fazit hat.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52

Studie 1275.1

Tabelle 4-215: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6420	I^2=0,000; p=0,9021
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9621	I^2=0,000; p=0,9392
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9736	I^2=0,000; p=0,9599
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4965	I^2=0,000; p=0,9865
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8922	I^2=0,000; p=0,8038
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9492	I^2=0,000; p=0,9135
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9893	I^2=0,000; p=0,8442
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.2160, 2166, 2176, 2217, 2264, 2274, 2282, 2288, 2298			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflzoin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-216: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=71,251; p=0,0622
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8289
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4023
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6058
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9989
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4511
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8204
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6142
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 4555, 4561, 4571, 4797, 4847, 4857, 4865, 4871		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) ergab sich in Studie 1245.28 für die Subgruppe Geschlecht in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe im Vergleich zur Glimepirid+Metformin-Gruppe hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52.

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigten Hypo-glykämien zwischen Woche 16 und 52 n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1245.28						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Geschlecht						
männlich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	432	0	-	0,01 [0,00; 0,13]	-0,15 [-0,18; -0,11]
	Glimepirid+Met-formin	421	61 (14,5)			
weiblich	Empagliflozin 25 mg +Metformin	333	5 (1,5)	0,12 [0,05; 0,30]	0,13 [0,05; 0,32]	-0,10 [-0,14; -0,07]
	Glimepirid+Met-formin	359	42 (11,7)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 4867–4868, 4869-4870, 4871						

KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set*
1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c.

In der Subgruppe der männlichen Patienten hatten keine Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin eine bestätigte Hypoglykämie zwischen Woche 16 und 52, wohingegen in der Behandlungsgruppe mit Glimepirid+Metformin bei 61 Patienten bestätigte Hypoglykämien auftraten (RR 0,01, 95%-KI [0,00; 0,13]). Das Ergebnis ist signifikant und bestätigte sich auch in der weiblichen Subgruppe (RR 0,13, 95%-KI [0,05; 0,32]). Alle Effekte sind gleichgerichtet. Dementsprechend liegt eine quantitative Effektmodifikation vor. Diese hat keine Auswirkung auf das Fazit.

Studie 1218.20

Tabelle 4-218: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
		Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS-Population[1]		

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen**
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,7322
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=44,509; p=0,1443
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=39,732; p=0,1903
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5480
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9412
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6154
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5576
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=41,723; p=0,1798
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1122, 1126, 1130, 1159, 1166, 1170, 1174, 1178, 1182		
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.		

In der Studie 1218.20 ergab sich für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für die Subgruppen Altersgruppen, Diabetesdauer und Nierenfunktion ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2).

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit bestätigter Hypoglykämie zwischen Woche 16 und 52 n (%)	Behandlungseffekt vs. Glimepirid		
				Odds Ratio[2] [95%-KI]	Relatives Risiko [95%-KI]	Risiko-differenz [95%-KI]
Studie 1218.20						
Woche 52 – TS-Population[1]						
Altersgruppen						
<50 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	108	4 (3,7)	0,21 [0,07; 0,66]	0,26 [0,09; 0,75]	-0,11 [-0,18; -0,03]
	Glimepirid+Metformin	104	15 (14,4)			
50 - <65 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	417	7 (1,7)	0,08 [0,04; 0,17]	0,09 [0,04; 0,20]	-0,16 [-0,20; -0,12]
	Glimepirid+Metformin	416	74 (17,8)			
65 - <75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	216	1 (0,5)	0,03 [0,00; 0,19]	0,03 [0,00; 0,21]	-0,15 [-0,20; -0,10]
	Glimepirid+Metformin	224	35 (15,6)			
≥75 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	35	1 (2,9)	0,30 [0,02; 4,03]	0,44 [0,04; 4,65]	-0,04 [-0,14; 0,07]
	Glimepirid+Metformin	31	2 (6,5)			
Diabetesdauer						
≤ 1 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	50	0 (0,0)	n.k.	0,06 [0,00; 1,04]	-14,85 [-24,48; -5,23]
	Glimepirid+Metformin	59	9 (15,3)			
>1 - 5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	324	9 (2,8)	0,15 [0,07; 0,31]	0,18 [0,09; 0,35]	-12,94 [-17,44; -8,44]
	Glimepirid+Metformin	299	47 (15,7)			
>5 Jahre	Linagliptin 5 mg +Metformin	402	4 (1,0)	0,05 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,16]	-15,79 [-19,51; -12,08]
	Glimepirid+Metformin	417	70 (16,8)			
Nierenfunktion eGFR						
≥90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	318	6 (1,9)	0,12 [0,05; 0,30]	0,14 [0,06; 0,33]	-0,11 [-0,16; -0,07]
	Glimepirid+Metformin	284	38 (13,4)			
60 - <90 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	410	5 (1,2)	0,05 [0,02; 0,13]	0,07 [0,03; 0,16]	-0,17 [-0,21; -0,14]
	Glimepirid+Metformin	431	80 (18,6)			

30 - <60 ml/min/1,73 m²	Linagliptin 5 mg +Metformin	48	2 (4,2)	0,24 [0,05; 1,33]	0,31 [0,07; 1,40]	-0,09 [-0,19; 0,01]
	Glimepirid+Metformin	60	8 (13,3)			
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1120, 1121 , 1172, 1173, 1180, 1181						
eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung, *baseline*-Nierenfunktion, Region und *baseline*-HbA1c.						

Bezüglich bestätigter Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 lag der Effektschätzer in allen Altersgruppen zugunsten von Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für alle Altersgruppen, ausgenommen die ≥75-jährigen Patienten, signifikant (RR: <50 Jahre: 0,26, 95%-KI [0,09; 0,75]; 50 – <65 Jahre: 0,09, 95%-KI [0,04; 0,20]; 65 - <75 Jahre: 0,03, 95%-KI [0,00; 0,21]; ≥75 Jahre: 0,44, 95%-KI [0,04; 4,65]).

Bei der Subgruppenanalyse der Diabetesdauer zeigte sich in allen drei Kategorien gleichgerichtet ein Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin, der in der Gruppe der Patienten mit Diabetesdauer ≤1 Jahr allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant war (RR_ ≤1 Jahr: 0,06; 95%-KI [0,00; 1,04]; >1-5 Jahre: 0,18; 95%-KI [0,09; 0,35]; >5 Jahre: 0,06; 95%-KI [0,02; 0,16]).

In allen Subgruppen der Nierenfunktion zeigte sich ein gleichgerichteter weitestgehend signifikanter Vorteil für Linagliptin 5 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in Bezug auf bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (RR: ≥90 ml/min: 0,14, 95%-KI [0,06; 0,33]; 60 - <90 ml/min: 0,07, 95%-KI [0,03; 0,16]; 30 - <60 ml/min: 0,31, 95%-KI [0,07; 1,40]). Lediglich für die Patienten mit einer Nierenfunktion 30 - <60 ml/min war der Effekt nicht signifikant.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Studie 1275.1

Tabelle 4-220: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1275.1

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**
Studie 1275.1			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8764	I^2=0,000; p=0,9201
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9968	I^2=0,000; p=0,9884
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9987	I^2=0,000; p=0,9996
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9714	I^2=0,000; p=0,9890
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9982	I^2=0,000; p=0,9959
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9947	I^2=0,000; p=0,9989
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9296	I^2=0,000; p=0,9956
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2466, 2472, 2482, 2523, 2524, 2570, 2580, 2588, 2594, 2604			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine Subgruppe ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich dem Auftreten symptomatischer Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für die Studie 1275.1 dargestellt.

Studie 1245.28

Tabelle 4-221: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1245.28

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1245.28		
Woche 52 – TS-Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=26,868; p=0,2423
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8552
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4740
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5607
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9987
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=8,126; p=0,3525
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4346
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6303
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5237, 5243, 5253, 5479, 5529, 5539, 5547, 5553, 5563		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin und den Subgruppen für den Endpunkt während 52 Wochen

festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für die Studie 1245.28 dargestellt.

Studie 1218.20

Tabelle 4-222: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 1218.20

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen
Merkmal	**Subgruppen**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1218.20		
Woche 52 – TS- Population[1]		
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6408
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7111
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8988
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8121
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9356
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4227
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8780
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,3854
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1260, 1264, 1268, 1297, 1304, 1308, 1312, 1316, 1320		

BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set*

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

2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ergab sich in der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für die Studie 1218.20 dargestellt.

4.3.2.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für die einzelnen Studien 1275.1, 1245.28 und 1218.20 wie auch später für die indirekten Vergleiche I und II jeweils 117 Subgruppenanalysen durchgeführt. Davon zeigten für die Studie 1275.1 fünf Subgruppen einen Hinweis auf Interaktion bei dem Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin und sechs Subgruppen bei dem Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin (Tabelle 4-4-223). Belege für Interaktionen konnten in der Studie 1275.1 für keine Subgruppe ermittelt werden. Für die Studie 1245.28 ergaben sich für elf Subgruppen Hinweise auf Interaktion und für acht Subgruppen Belege für Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe. In Studie 1218.20 ergaben sich insgesamt zwölf Hinweise und drei Belege für Interaktionen hinsichtlich der Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit – bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt war. Unter Berücksichtigung der gesamten Datenlage sowie der medizinischen Plausibilität ist eine Effektmodifikation unwahrscheinlich.

Tabelle 4-4-223: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Interaktionen bei Studien für indirekte Vergleiche

		Subgruppen								
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	***Baseline*-HbA1c**	**Land**	**Zentrum**	**Ethnische Herkunft**	***Baseline*-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
HbA1c (absolute Änderung)[2]	1275.1	-	H	H	H	-	-	-	-	-
	1245.28	B	B	H	B	H	-	H	-	H
	1218.20	B	H	-	-	H	-	-	H	-
HbA1c <7% (*responder*-Analyse)	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	B	H	B	-	-	-	-	-
	1218.20	B	H	-	-	-	-	-	-	-
Gewichtsveränderung	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	B	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blutdruckänderung	1275.1	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	H	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UE	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	H
Harnwegsinfektionen	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	H	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	H
Genitalinfektionen	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	H	H	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	H
MACE-3	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

		Subgruppen								
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	***Baseline*-HbA1c**	**Land**	**Zentrum**	**Ethnische Herkunft**	***Baseline*-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	H	-	-	-	-	-	-	-	-
Studienabbruch aufgrund von UE	1275.1	-/-	-/-	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	H	-	-	-	-	-	-	B	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	H	-
SUE	1275.1	-/-	-/-	-/-	H/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-	B	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bestätigte Hypoglykämien	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	B	-	-	-	-	-	H
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	H	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	H	H	-	-	-	-	-	H
Symptomatische Hypoglykämien <54 mg/dl	1275.1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	1245.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1218.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-

		Subgruppen								
Endpunkt[1]	**Studie[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	***Baseline*-HbA1c**	**Land**	**Zentrum**	**Ethnische Herkunft**	***Baseline*-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**

B: Beleg (p<0,05); BMI: *Body mass index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (p<0,2); HbA1c: Subfraktion "c" des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: P-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane's Q Test für Heterogenität.

2: P-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

3: Für die Studie 1275.1 werden jeweils Interaktionstests der Vergleiche Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg / Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1245.28 werden Interaktionstests des Vergleichs Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.
Für die Studie 1218.20 werden Interaktionstests des Vergleichs Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid (+Metformin) dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu indirekten Vergleichen

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu einzelnen Studien, die in die indirekten Analysen eingingen, findet sich in Tabelle 4-4-223.

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen der Studien 1275.1 und 1245.28 bzw. 1275.1 und 1218.20 wurde für die Subgruppen durchgeführt, für die entweder ein Hinweis in beiden Vergleichen oder ein Beleg in einem Vergleich vorlag.

4.3.2.1.3.2.9.1 Subgruppenanalysen für Veränderung im HbA1c

Subgruppenanalyse für absolute Veränderung im HbA1c

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-4-224: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (p-Wert) zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,8850	p=0,0396
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p=0,0681	p<0,0001
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,0685	p=0,1876
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,0605	p=0,0022
Länder	individuell	p=0,6322	p=0,0861
Zentrum	individuell	-	p=0,4236
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,5260	p=0,1169
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,2922	p=0,4826
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,6545	p=0,1950
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 8, 11, 14, 17, 19, 22, 25, 28, 31; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 8, 10, 19, 24, 26, 28, 30			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward* 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: P-Wert ermittelt aus logistischer Regression. Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.			

Die Prüfung auf Interaktion einzelner Subgruppen beim Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 ergab für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-

Wert <0,05) in den Subgruppen Geschlecht, Altersgruppen und *baseline*-HbA1c. Einzig der Hinweis auf Interaktion für das Subgruppenmerkmal Diabetesdauer lag in beiden Studien vor.

Tabelle 4-225: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

	Indirekter Vergleich[2] **Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**
Subgruppe	**adj. MWD [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I: Studie 1275.1 – Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)	
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]	
Geschlecht	
männlich	-0,01 [-0,32; 0,30]
weiblich	-0,20 [-0,51; 0,11]
Altersgruppen	
<50 Jahre	-0,94 [-1,37; -0,51]
50 - <65 Jahre	0,07 [-0,22; 0,36]
65 - <75 Jahre	0,19 [-0,12; 1,02]
≥75 Jahre	-
Diabetesdauer	
<1 Jahr	-0,51 [-1,27; 0,25]
>1 - 5 Jahre	-0,02 [-0,37; 0,33]
>5 - 10 Jahre	0,26 [-0,15; 0,67]
>10 Jahre	-0,24 [-0,65; 0,17]
***Baseline*-HbA1c**	
<8,5%;	-0,02 [-0,29; 0,25]
≥8,5%	-0,22 [-0,67; 0,23]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)	
Adj: Adjustiert; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MWD: Mittelwertdifferenz 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.	

Beim Merkmal Geschlecht sind die Effektschätzer der weiblichen und männlichen Subgruppe in den Kategorien entgegengesetzt gerichtet, allerdings nicht signifikant.

Ebenso sind bei den Subgruppenmerkmalen Altersgruppen, Diabetesdauer und *baseline*-HbA1c jeweils die Effektschätzer der Subgruppen in den Kategorien nicht gleichgerichtet, jedoch sind die Effekte jeweils schwach ausgeprägt und nicht signifikant. Auf eine qualitative Interaktion kann bei allen drei Merkmalen nicht geschlossen werden. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtergebnisses für die Merkmale Altersgruppen, *baseline*-HbA1c und Diabetesdauer.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-226: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt absolute Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	p=0,8850	p=0,0185
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	p=0,0681	p=0,1796
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	p=0,0685	p=0,6587
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	p=0,0605	p=0,2027
Länder	individuell	p=0,6322	p=0,1814
Zentrum	individuell	-	p=0,4553
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	p=0,5260	p=0,4965
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	p=0,2922	p=0,0820
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	p=0,6545	p=0,6312
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014m) S. 8, 11, 14, 17, 19, 22, 25, 28, 31; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 51, 53, 55, 57, 62, 65, 67, 69, 71			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; LOCF: *Last observation carried forward* 1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein baseline-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation). 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den indirekten Vergleich II ergab sich bezüglich der absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in der Subgruppe Geschlecht. Damit wird diese Gruppe im indirekten Vergleich im Folgenden betrachtet.

Für die Subgruppe Altersgruppe besteht ein Hinweis auf Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,2) im indirekten Vergleich II, da sowohl für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin als auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Interaktions-p-Wert <0,2 aufweisen.

Tabelle 4-227: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zur absoluten Veränderung im HbA1c von *baseline* bis Woche 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

Subgruppe	**Indirekter Vergleich II[2]** **Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin** **adj. MWD [95%-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 – Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)[2]	
Woche 52 – FAS (LOCF)-Population[1]	
Geschlecht	
männlich	0,05 [-0,26; 0,36]
weiblich	-0,06 [-0,39; 0,27]
Altersgruppen	
<50 Jahre	-0,16 [-0,62; 0,3]
50 - <65 Jahre	0,03 [-0,28; 0,34]
65 - <75 Jahre	0,21 [-0,34; 0,76]
≥75 Jahre	-
Quelle:(Boehringer Ingelheim 2014e)	

adj: Adjustiert; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last observation carried forward;* MWD: Mittelwertdifferenz

1: FAS (LOCF)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen ein *baseline*-HbA1c-Wert gemessen wurde. Bei Patienten, die *rescue*-Medikation einnahmen wurde der letzte Wert vor Einnahme der *rescue*-Medikation fortgeschrieben (LOCF-Imputation).

2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.

Da für keine der Subgruppen hinsichtlich des Geschlechtes sowie der Altersgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin im indirekten Vergleich mit dem Brückenkomperator Linagliptin 5 mg+Metformin hinsichtlich der absoluten Veränderung im HbA1c festgestellt werden konnte, lässt sich keine ergebnisrelevante Änderung aus den Ergebnissen schließen. Ein Effekt des Geschlechts sowie der Altersgruppen der Patienten auf die Wirkung von Empagliflozin 10 mg+Metformin kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Subgruppenanalyse für Erreichung eines HbA1c-Zielwertes <7% im Vergleich zu *baseline*

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-228: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3441	I^2=21,216; p=0,2599
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=7,913; p=0,3536	I^2=85,711 ; p=0,0001
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=17,349; p=0,3043	I^2=36,687; p=0,1920
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,7998	I^2=76,602; p=0,0387
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,6738	I^2=0,000; p=0,6777
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9613	I^2=0,000; p=0,9905
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9208	I^2=7,680; p=0,3547
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6479	I^2=0,000 ; p=0,9982
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5375	I^2=11,574; p=0,3227
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 140, 146, 156, 191, 237, 247, 255, 261, 271; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 132, 138, 148, 346, 414, 424, 432, 438, 448			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Prüfung auf Interaktion einzelner Subgruppen für die *responder*-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) ergab für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin

vs. Glimepirid+Metformin einen Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in den Subgruppen Altersgruppen und *baseline*-HbA1c.

Tabelle 4-229: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

	Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I: Studie 1275.1 – Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Altersgruppen			
<50 Jahre	4,35 [1,38; 13,71]	2,67 [1,18; 6,07]	0,32 [0,09; 0,55]
50 - <65 Jahre	0,80 [0,37; 1,7]	0,87 [0,53; 1,41]	-0,05 [-0,23; 0,12]
65 - <75 Jahre	0,20 [0,04; 0,92]	0,37 [0,13; 1,02]	-0,37 [-0,70; -0,04]
≥75 Jahre	-	-	0,13 [-0,15; 0,41]
***Baseline*-HbA1c**			
<8,5%	0,88 [0,47; 1,66]	0,93 [0,64; 1,36]	-0,03 [-0,18; 0,12]
≥8,5%	1,39 [0,31; 6,31]	1,31 [0,35; 4,84]	0,05 [-0,12; 0,23]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.

Beim Merkmal Altersgruppen sind die Effektschätzer der Subgruppen in den Kategorien nicht gleichgerichtet, was für eine qualitative Interaktion sprechen könnte. In der Altersgruppe <50 Jahre erreichten mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin einen HbA1c von <7% als in der Behandlungsgruppe Glimepirid+Metformin (RR 2,67, 95%-KI [1,18; 6,07]) während in den anderen untersuchten Altersgruppen kein signifikanter Unterschied auftrat. Damit ergibt sich im indirekten Vergleich für die Altersgruppe <50 Jahre ein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen für Empagliflozin 10 mg+Metformin durch einen höheren Anteil an Patienten mit HbA1c von <7% nach 52 Wochen gegenüber Glimepirid+Metformin.

Beim Merkmal *baseline*-HbA1c zeigen die Schätzer der Subgruppen <8,5% und ≥8,5% jeweils konsistent eine unterschiedliche Effektrichtung. Von einer qualitativen Interaktion ist jedoch nicht auszugehen, da die Effekte in beiden Subgruppen nicht signifikant sind. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtergebnisses für das Merkmal *baseline*-HbA1c.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-230: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2, p-Wert[2]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9422	I^2 =91,309 ; p=0,0007
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=28,813, p=0,2392	I^2 =37,193 ; p=0,1889
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4998	I^2 =20,388 ; p=0,2848
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4801	I^2 =0,000 ; p=0,9318
Länder	individuell	I^2=0,000 p=0,9489	I^2 =0,000 ; p=0,9333
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9418	I^2 =0,000 ; p=0,9450
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,4836	I^2 =0,000 ; p=0,5368
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5430	I^2 =27,307 ; p=0,2481
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=29,449; p=0,2423	I^2 =0,000 ; p=0,4345
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 140, 146, 156, 191, 237, 247, 255, 261, 271; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 161, 165, 169, 193, 200, 204, 208, 212, 216			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die *responder*-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer HbA1c-Zielwert-Erreichung (<7%) nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) zeigte sich für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in der Subgruppe Geschlecht. Damit wird diese Subgruppe im indirekten Vergleich im Folgenden betrachtet.

Tabelle 4-231: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse der *responder*-Analyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7% nach 52 Wochen (Patienten mit *baseline*-HbA1c ≥7%) aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

Subgruppe	**Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**		
	Odds Ratio [95%-KI]	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 – Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)[2]			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population			
Geschlecht			
männlich	0,53 [0,23; 1,21]	0,67 [0,37; 1,21]	-0,15 [-0,31; 0,02]
weiblich	1,21 [0,50; 2,89]	1,13 [0,63; 2,02]	0,04 [-0,15; 0,24]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)			

FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non*-completers considered failure

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben;
FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.

In der Subgruppe der weiblichen Patienten erreichen mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin einen HbA1c-Zielwert von <7% als in der Behandlungsgruppe Glimepirid+Metformin (RR 1,13, 95%-KI [0,63; 2,02]). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. In der männlichen Subgruppe erreichen weniger Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin verglichen mit Glimepirid+Metformin einen HbA1c-Zielwert von <7%, allerdings ebenfalls nicht signifikant (RR 0,67, 95%-KI [0,37; 1,21]). Das Ergebnis in beiden Subgruppen ist nicht gleichgerichtet. Daraus ergibt sich keine ergebnisrelevante Änderung des Gesamtfazits für die Responderanalyse bezüglich der HbA1c-Reduktion auf <7%.

4.3.2.1.3.2.9.2 Subgruppenanalyse für *responder*-Analyse bezüglich Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-232: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8256	I^2=0,000; p=0,3669
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=19,938; p=0,2901	I^2=0,000; p=0,7385
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9769	I^2=0,000; p=0,9680
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8022	I^2=0,000; p=0,9546
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9866	I^2=3,591; p=0,4120
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9288	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7412	I^2=65,991; p=0,0318
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9146	I^2=35,472; p=0,2123
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8893	I^2=0,000; p=0,7791
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 439, 445, 453, 471, 517, 527, 535, 541, 551; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 804, 810, 818, 964, 1014, 1024, 1032, 1038, 1048			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die *responder*-Analyse Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin einen Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in den Subgruppen von ethnischer Herkunft aus Studie 1245.28. Für den Vergleich aus Studie 1275.1 wurde diesbezüglich weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Interaktion beobachtet. Die Subgruppen dieses Merkmals wurden auf Effektunterschiede im indirekten Vergleich geprüft.

Tabelle 4-233: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

	Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich I: Studie 1275.1 – Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Ethnische Herkunft			
weiß	37,49 [12,11; 116,00]	25,93 [9,36; 71,82]	0,31 [0,19; 0,44]
afro-amerikanisch	2,36 [0,06; 88,26]	1,83 [0,09; 37,74]	0,18 [-0,33; 0,69]
asiatisch	53,11 [5,05; 558,80]	23,12 [4,13; 129,50]	0,59 [0,14; 1,04]
andere	-	-	-
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)			

FAS: *Full analysis set;* KI: Konfidenzintervall; NCF: *Non-completers considered failure*

1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Versuchsmedikation erhalten haben;
FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben;
NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-completer gehören, werden als Therapieversager behandelt.

2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.

Die Effektschätzer der Subgruppen ethnische Herkunft mit einem Beleg für Interaktion sind gleichgerichtet, was bedeutet, dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Die Subgruppenanalyse ergab damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-234: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9554	I^2 =0,000 ; p=0,9041
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=30,999; p=0,2263	I^2 =0,000 ; p=0,5276
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5900	I^2 =0,000 ; p=0,8581
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6887	I^2 =0,000 ; p=0,9991
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9788	I^2 =0,000 ; p=0,9638
Zentrum	individuell	I^2=2,423; p=0,4110	I^2 =0,000 ; p=>.9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8436	I^2 =5,564 ; p=0,3652
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9023	I^2 =0,000 ; p=0,5199
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5862	I^2 =0,000 ; p=0,4722
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 439, 445, 453, 471, 517, 527, 535, 541, 551; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 294, 298, 302, 323, 330, 334, 338, 342, 346			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die *responder*-Analyse bezüglich der Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ergab sich weder in der Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin noch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für

keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 bei *baseline*) und >10% (BMI >35 bei *baseline*) für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.3 Subgruppenanalyse für *responder*-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*)

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-235: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5252	I^2=0,000; p=0,6132
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5381	I^2=11,978; p=0,3329
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,4426	I^2=0,000; p=0,7814
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5435	I^2=0,000; p=0,6366
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,7135	I^2=24,492; p=0,1410
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,6077	I^2=0,000; p=0,9286
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=32,401; p=0,2179	I^2=0,000; p=0,8089
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=27,279; p=0,2482	I^2=0,000; p=0,9922
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5111	I^2=0,000; p=0,9081
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 691, 697, 707, 721, 767, 777, 785, 791, 801; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 1329, 1335, 1345, 1496, 1546, 1556, 1564, 1570, 1580			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-*completer*: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF-H: Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für die *responder*-Analyse Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline* nach 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Beleg für eine Interaktion und keinen Hinweis in beiden Vergleichen.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-236: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der *responder*-Analyse bezüglich der Blutdrucksenkung auf SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrollierem Blutdruck zu *baseline*) nach 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – FAS (NCF-H)-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=41,920; p=0,1895	I^2 =0,000 ; p=0,6446
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,6591	I^2 = 28,538; p=0,2409
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,7964	I^2 =0,000 ; p=0,5179
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4851	I^2 =0,000 ; p=0,9755
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9792	I^2 =0,000 ; p=0,6237
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,7651	I^2 =0,000 ; p=0,9781
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,6516	I^2 =0,000 ; p=0,8749
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4138	I^2 =0,000 ; p=0,5009
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,5533	I^2 =0,000 ; p=0,5831
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 691, 697, 707, 721, 767, 777, 785, 791, 801; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 419, 423, 427, 451, 458, 462, 466, 470, 474			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; FAS: *Full analysis set;* HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; NCF: *Non-completers considered failure* 1: FAS-Population: Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; FAS-completer: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studie nicht vorzeitig abgebrochen haben und die Behandlung bis zum Erhebungszeitpunkt durchgeführt haben; NCF-H : Alle Patienten der FAS-Population, die nicht zu FAS-*completer* gehören, werden als Therapieversager behandelt. Werte nach einer Änderung der antihypertensiven Therapie wurden ausgeschlossen. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für die *responder*-Analyse hinsichtlich einer Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) ergab sich weder in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin noch in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für

keine der Subgruppen einen Beleg für eine Interaktion oder einen Hinweis in beiden Vergleichen. (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug eine Veränderung im Blutdruck SBP/DBP auf <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*) für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.4 Subgruppenanalyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate UE

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-237: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=33,363; p=0,2206	I^2=0,000; p=0,9806
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9714	I^2=0,000; p=0,9753
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=6,201; p=0,3620	I^2=3,409; p=0,3756
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=1,117; p=0,3146	I^2=0,000; p=0,5615
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9882	I^2=0,000; p=0,7543
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9707	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9344	I^2=0,000; p=0,6781
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6729	I^2=0,000; p=0,6976
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6324	I^2=0,000; p=0,4887
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1131, 1164, 1189, 1257, 1258, 1427, 1572, 1607, 1634, 1659; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2210, 2243, 2268, 2521, 3246, 3403, 3438, 3465, 3490			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für die Gesamtrate UE während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-238: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Gesamtrate UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9766	I^2 =0,000 ; p=0,8701
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4053	I^2 =0,000 ; p=0,7487
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,7391	I^2 =14,470 ; p=0,3106
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8914	I^2 =0,000 ; p=0,3829
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,8797	I^2 =0,000 ; p=0,5709
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9993	I^2 =0,000 ; p=>.9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8129	I^2 =0,000 ; p=0,9798
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8283	I^2 =0,000 ; p=0,9333
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9777	I^2 =60,782 ; p=0,0781
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1131, 1164, 1189, 1257, 1258, 1427, 1572, 1607, 1634, 1659; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 639, 643, 647, 676, 683, 687, 691, 695, 699			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt Gesamtrate UE ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate UE ein Beleg für eine Interaktion oder ein Hinweis in beiden Vergleichen festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Gesamtrate UE für den indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für Harnwegsinfektionen

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-239: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8104	I^2=67,551; p=0,0792
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=25,856; p=0,2565	I^2=31,683; p=0,2222
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6112	I^2=0,000; p=0,4073
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6664	I^2=0,000; p=0,5581
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9967	I^2=0,000; p=0,5641
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9721	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9933	I^2=0,000; p=0,6413
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,5650	I^2=0,000; p=0,9627
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8209	I^2=0,000; p=0,6954
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2774, 2789, 2804, 2854, 2855, 2942, 2997, 3014, 3027, 3042; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5921, 5936, 5951, 6186, 6461, 6520, 6537, 6550, 6565			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe, mit Ausnahme des Geschlechts bei Studie 1245.28 einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion. Da der Hinweis nur in Studie 1245.28 zu beobachten war, wird keine weitere Subgruppenanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-240: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Harnwegsinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9830	I^2 =0,000 ; p=0,8921
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7238	I^2 =22,085 ; p=0,2781
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6012	I^2 =0,000 ; p=0,6890
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=37,380; p=0,2063	I^2 =0,000 ; p=0,8934
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9886	I^2 =0,000 ; p=0,8507
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9944	I^2 =0,000 ; p=>.9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5383	I^2 =0,000 ; p=0,5370
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6344	I^2 =0,000 ; p=0,5106
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8681	I^2 =51,295 ; p=0,1283
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2774, 2789, 2804, 2854, 2855, 2942, 2997, 3014, 3027, 3042; (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1398, 1402, 1406, 1435, 1442, 1446, 1450, 1454, 1458			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Harnwegsinfektionen ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich Harnwegsinfektionen sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den

Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis (Interaktions-p-Wert <0,2) für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Harnwegsinfektionen für den indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für Genitalinfektionen

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-241: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5869	I^2=33,135; p=0,2214
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,4423	I^2=15,804; p=0,3127
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9420	I^2=0,000; p=0,5488
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=2,105; p=0,3122	I^2=0,000; p=0,6273
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9989	I^2=0,000; p=0,9706
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9973	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7407	I^2=43,411; p=0,1510
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4785	I^2=46,260; p=0,1338
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6989	I^2=0,000; p=0,6809
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2783, 2794, 2813, 2895, 2987, 3006, 3021, 3032, 3051; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5930, 5941, 5960, 6411, 6510, 6529, 6544, 6555, 6574			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für Genitalinfektionen während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe, mit Ausnahme der ethnischen Herkunft und des *baseline*-BMI in Studie 1245.28 einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion. Da die Hinweise nur in Studie 1245.28 zu beobachten waren, wird keine weitere Subgruppenanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-242: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Genitalinfektionen während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3873	I^2 =0,000 ; p=0,7308
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9648	I^2 =0,000; p=0,4418
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9538	I^2 =0,000 ; p=0,4015
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5456	I^2 =36,234 ; p=0,2105
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9882	I^2 =0,000 ; p=0,9981
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9938	I^2 =0,000 ; p=>.9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8896	I^2 =0,000 ; p=0,5429
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9088	I^2 =0,000 ; p=0,7553
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6549	I^2 =54,386 ; p=0,1117
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2783, 2794, 2813, 2895, 2987, 3006, 3021, 3032, 3051; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1467, 1471, 1475, 1504, 1511, 1515, 1519, 1523, 1527			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Genitalinfektionen zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich Genitalinfektionen sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den

Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis (Interaktions-p-Wert <0,2) für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Genitalinfektionen für den indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für MACE-3-Ereignisse

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-243: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,7973	I^2=0,000; p=0,9425
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9294	I^2=26,113; p=0,2550
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9518	I^2=0,000; p=0,5733
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,6977	I^2=38,428; p=0,2025
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9777	I^2=0,000; p=0,8008
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9422	I^2=0,000; p=0,5430
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,6882	I^2=0,000; p=0,7882
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 3219, 3225, 3235, 3276, 3323, 3333, 3341, 3347, 3357; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 6930, 6936, 6946, 7172, 7222, 7232, 7240, 7246, 7256			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-244: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der MACE-3-Ereignisse während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9069	I^2 =60,217 ; p=0,1129
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9883	I^2 =0,000 ; p=0,9579
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,8288	I^2 =0,000 ; p=0,6530
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9871	I^2 =0,000 ; p=0,9244
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2 =0,000 ; p=0,9908
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2 =0,000 ; p=>.9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9952	I^2 =0,000 ; p=0,6147
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,7967	I^2 =0,000 ; p=0,9129
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9955	I^2 =0,000 ; p=0,6082
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 3219, 3225, 3235, 3276, 3323, 3333, 3341, 3347, 3357; (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 1605, 1609, 1613, 1642, 1649, 1653, 1657, 1661, 1665			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich MACE-3-Ereignisse zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich MACE-3-Ereignisse sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den

Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis (Interaktions-p-Wert <0,2) für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die MACE-3-Ereignisse für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.5 Subgruppenanalyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-245: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,3434	I^2=50,836; p=0,1538
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5811	I^2=17,387; p=0,3041
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,6406; p=0,3610	I^2=18,687; p=0,2970
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4851	I^2=0,000; p=0,5098
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9561
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9999	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,7511	I^2=29,502; p=0,2352
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6216	I^2=66,970; p=0,0282
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,7889	I^2=0,000; p=0,4452
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1149, 1174, 1207, 1339, 1340, 1517, 1590, 1621, 1644, 1677; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2228, 2253, 2286, 2971, 3344, 3421, 3452, 3475, 3508			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund von UE ergaben sich für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in den Subgruppen *baseline*-BMI und ein Hinweis auf eine Interaktion in den Subgruppen Geschlecht. Die Subgruppen des *baseline*-BMI wurden auf Effektunterschiede im indirekten Vergleich geprüft.

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 – Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)[2]				
Woche 52 – TS-Population[1]				
***Baseline*-BMI**				
<25 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	0,05 [-0,08; 0,18]
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	n.k.	n.k.	0,12 [0,04; 0,20]
30 - ≤35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,74 [0,08; 6,71]	0,74 [0,09; 6,05]	0,00 [-0,10; 0,10]
>35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	7,04 [0,28, 174,70]	6,72 [0,30; 152,7]	0,05 [-0,06; 0,15]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)				

BMI: *Body Mass Index*; n.k.: nicht kalkulierbar; TS: *Treated set*

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

2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.

Die Effektschätzer der Subgruppen *baseline*-BMI sind entgegengerichtet und darüber hinaus nicht signifikant. Die geringen Fallzahlen bei diesem Endpunkt lassen keine verlässliche Aussage bzgl. eines Effekts zu. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-247: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6538	I^2=9,201; p=0,2940
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9937	I^2=0,000; p=0,9922
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=37,443; p=0,1874	I^2=22,287; p=0,2762
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5086	I^2=0,000; p=0,9563
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2=0,000; p=0,9704
Zentrum	individuell	I^2=0,0000; p=0,9988	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,0000; p=0,6010	I^2=0,000; p=0,9839
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,4719	I^2=38,330; p=0,1820
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,3899	I^2=0,000; p=0,7895
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1149, 1174, 1207, 1339, 1340, 1517, 1590, 1621, 1644, 1677; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 777, 781, 785, 814, 821, 825, 829, 833, 837			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich Studienabbrüchen aufgrund von UE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich Studienabbrüchen aufgrund von UE sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den

Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis (Interaktions-p-Wert <0,2) für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die Studienabbrüchen aufgrund von UE für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.6 Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-248: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,5346	I^2=10,754; p=0,2898
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,7107	I^2=0,000; p=0,5523
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6939	I^2=0,000; p=0,4480
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=61,223; p=0,1083	I^2=0,000; p=0,8959
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9993	I^2=0,000; p=0,7493
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9973	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,5576	I^2=0,000; p=0,8898
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,6527	I^2=64,925; p=0,0359
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=28,104; p=0,2489	I^2=0,000; p=0,4909
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1158, 1179, 1216, 1380, 1381, 1562, 1599, 1628, 1649, 1686; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 2237, 2258, 2295, 3196, 3393, 3430, 3459, 3480, 3517			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich der SUE ergab sich für die Behandlungsgruppen Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) in den Subgruppen *baseline*-BMI.

Tabelle 4-249: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin		
Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**Odds Ratio [95%-KI]**	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 – Studie 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)[2]				
Woche 52 – TS-Population[1]				
***Baseline*-BMI**				
<25 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-	-	0,11 [-0,03; 0,24]
25 - <30 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	1,65 [0,31, 8,72]	1,62 [0,35; 7,61]	0,02 [-0,10; 0,13]
30 - ≤35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,24 [0,02; 2,54]	0,26 [0,03; 2,47]	-0,06 [-0,17; 0,05]
>35 kg/m²	Empagliflozin 10 mg +Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,97 [0,05; 17,83]	1,00 [0,06; 16,67]	-0,03 [-0,13; 0,08]
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014c)				
BMI: *Body Mass Index*; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.				

In Bezug auf die Subgruppe *baseline*-BMI sind die Effektschätzer der Subgruppen mit einem *baseline*-BMI 25 bis <30 kg/m² und >35 kg/m² dem Subgruppenmerkmal *baseline*-BMI 30 bis ≤35 kg/m² hinsichtlich SUE entgegengesetzt gerichtet. Da jedoch die Effekte für die Subgruppen nicht signifikant sind, geht keine ergebnisrelevante Änderung einher.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-250: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9249	I^2=38,681; p=0,2016
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,5175	I^2=0,000; p=0,4759
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,5078	I^2=0,000; p=0,3984
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=50,817; p=0,1539	I^2=0,000; p=0,5268
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9874	I^2=0,000; p=0,7427
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9899	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8658	I^2=0,000; p=0,6500
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,8013	I^2=0,000; p=0,8805
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=20,623; p=0,2837	I^2=0,000; p=0,5741
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1158, 1179, 1216, 1380, 1381, 1562, 1599, 1628, 1649, 1686; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 846, 850, 854, 883, 890, 894, 898, 902, 906			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Hinsichtlich SUE zeigte sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05).

Es konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich SUE sowohl in den Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin als auch in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin gleichzeitig ein Hinweis (Interaktions-p-Wert <0,2) für eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die SUE für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.7 Subgruppenanalyse für Hypoglykämien

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-251: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6098	I^2=0,000; p=0,3591
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,8405	I^2=0,000; p=0,4993
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,6872	I^2=28,729; p=0,2397
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,8679	I^2=0,000; p=0,8562
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9976	I^2=0,000; p=0,9998
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9997	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9111	I^2=0,000; p=0,6442
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,736; p=0,3882	I^2=0,000; p=0,9352
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9263	I^2=0,000; p=0,9599
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1854, 1860, 1870, 1911,1912, 1958, 1968, 1976, 1982, 1992; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 3873, 3879, 3889, 4115, 4138, 4165, 4175, 4189, 4199			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion. Eine weitergehende Analyse entfällt.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-252: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8265	I^2 =0,000 ; p=0,4060
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9641	I^2 =0,000 ; p=0,4845
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,7930	I^2 =72,457 ; p=0,0265
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,5761	I^2 =0,000 ; p=0,6651
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9994	I^2 =0,000 ; p=0,8007
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9997	I^2 =0,000 ; p=0,9994
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9702	I^2 =0,000 ; p=0,4214
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,7625	I^2 =0,000 ; p=0,4354
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8731	I^2 =59,865 ; p=0,0828
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 1854, 1860, 1870, 1911,1912, 1958, 1968, 1976, 1982, 1992; (Boehringer Ingelheim 2014h) S. 984, 988, 992, 1021, 1028, 1032, 1036, 1040, 1044			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den indirekten Vergleich II zeigte sich hinsichtlich bestätigter Hypoglykämien während 52 Wochen ein Beleg für Interaktionen (Interaktions-p-Wert <0,05) in den Subgruppen Diabetesdauer für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin. Damit wird im Folgenden die Subgruppe Diabetesdauer für den indirekten Vergleich II auf vorliegende Signifikanz untersucht.

Tabelle 4-253: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

Subgruppe	**Behandlungsgruppe**	**Indirekter Vergleich[2] Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**		
		Odds Ratio [95%-KI]	**Relatives Risiko [95%-KI]**	**Risikodifferenz [95%-KI]**
Indirekter Vergleich II: Studie 1275.1 – Studie 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)[2]				
Woche 52 – TS-Population[1]				
Diabetesdauer				
≤ 1 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-	-	-0,12 [-0,31; 0,06]
>1 - 5 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	0,13 [0,01; 2,21]	0,17 [0,01; 2,73]	-0,23 [-0,31; -0,15]
>5-10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-	-	-0,30 [-0,36; -0,23]
>10 Jahre	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	-	-	-
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014e)				
TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: Indirekter Vergleich berechnet nach Bucher-Methode.				

Aufgrund der geringen Ereignisanzahlen in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin konnte lediglich für die Subgruppe mit einer Diabetesdauer von >1 bis 5 Jahren Effektschätzer ermittelt werden. Der Vergleich zwischen den Behandlungen zeigt, dass Patienten in der Behandlungsgruppe Empagliflozin 10 mg+Metformin weniger an bestätigten Hypoglykämien litten als Patienten der Behandlungsgruppe Glimepirid+Metformin.

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in allen Diabetesdauerkategorien bestätigt. Allerdings war der Effekt in der Patientengruppe mit Diabetesdauer ≤1 Jahr aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Subgruppenanalyse für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-254: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 –Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,6420	I^2=71,251; p=0,0622
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9621	I^2=0,000; p=0,8289
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9736	I^2=0,000; p=0,4023
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,4965	I^2=0,000; p=0,6058
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9989
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8922	I^2=0,000; p=0,4511
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9492	I^2=0,000; p=0,8204
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9893	I^2=0,000; p=0,6142
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.2160, 2166, 2176, 2217, 2264, 2274, 2282, 2288, 2298; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 4555, 4561, 4571, 4797, 4847, 4857, 4865, 4871			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin bzw. Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für eine Interaktion oder ein Hinweis in beiden Vergleichen (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-255: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 –Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9021	I^2=0,000; p=0,6408
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9392	I^2=0,000; p=0,7111
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9599	I^2=0,000; p=0,8988
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9865	I^2=0,000; p=0,8121
Länder	individuell	I^2=0,000; p=0,9998	I^2=0,000; p=0,9356
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p>0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,8038	I^2=0,000; p=0,4227
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9135	I^2=0,000; p=0,8780
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,8442	I^2=0,000; p=0,3854
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S.2160, 2166, 2176, 2217, 2264, 2274, 2282, 2288, 2298; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1260, 1264, 1268, 1297, 1304, 1308, 1312, 1316, 1320			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich des Endpunktes bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf die bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 für den indirekten Vergleich II dargestellt.

Subgruppenanalyse für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl

Indirekter Vergleich I: Studien 1275.1 und 1245.28 (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin)

Tabelle 4-256: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich I

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg**	**Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1245.28			
Woche 52 – TS-Population[1]			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,8764	I^2=26,868; p=0,2423
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9968	I^2=0,000; p=0,8552
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9987	I^2=0,000; p=0,4740
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9714	I^2=0,000; p=0,5607
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=0,9987
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2=0,000; p=1,0000
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9982	I^2=8,126; p=0,3525
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9947	I^2=0,000; p=0,4346
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9296	I^2=0,000; p=0,6303
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2466, 2472, 2482, 2523, 2524, 2570, 2580, 2588, 2594, 2604; (Boehringer Ingelheim 2014l) S. 5237, 5243, 5253, 5479, 5529, 5539, 5547, 5553, 5563			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen von allen neun Merkmalen für symptomatische Hypoglykämien PG<54 mg/dl während 52 Wochen ergaben in keiner Behandlungsgruppe einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion.

Indirekter Vergleich II: Studien 1275.1 und 1218.20 (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg+Metformin)

Tabelle 4-257: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl während 52 Wochen aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Indirekter Vergleich II

		Interaktionstest (I^2; p-Wert[2]) für Heterogenität zwischen Subgruppen	
Merkmal	**Subgruppen**	**Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg**	**Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid**
Studie 1275.1 – Studie 1218.20			
Woche 52 – TS-Population			
Geschlecht	männlich; weiblich	I^2=0,000; p=0,9201	I^2 =0,000 ; p=0,6408
Altersgruppen	<50; 50 - <65; 65 - <75; ≥75 Jahre	I^2=0,000; p=0,9884	I^2 =0,000 ; p=0,7111
Diabetesdauer	≤1; >1 - 5; >5 – 10; >10 Jahre	I^2=0,000; p=0,9996	I^2 =0,000 ; p=0,8988
Baseline-HbA1c	<8,5%; ≥8,5%	I^2=0,000; p=0,9890	I^2 =0,000 ; p=0,8121
Länder	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2 =0,000 ; p=0,9356
Zentrum	individuell	I^2=0,000; p=1,0000	I^2 =0,000 ; p≥0,9999
Ethnische Herkunft	weiß, afro-amerikanisch, asiatisch, andere	I^2=0,000; p=0,9959	I^2 =0,000 ; p=0,4227
Baseline-BMI	<25; 25 - <30; 30 - <35; ≥35	I^2=0,000; p=0,9989	I^2 =0,000 ; p=0,8780
Nierenfunktion eGFR	≥90; 60 - <90; 30 - <60; <30 ml/min/1,73 m²	I^2=0,000; p=0,9956	I^2 =0,000 ; p=0,3854
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014m) S. 2466, 2472, 2482, 2523, 2524, 2570, 2580, 2588, 2594, 2604; (Boehringer Ingelheim 2014i) S. 1260, 1264, 1268, 1297, 1304, 1308, 1312, 1316, 1320			
BMI: *Body Mass Index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; TS: *Treated set* 1: TS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 2: P-Wert berechnet durch Cochrane’s Q Test für Heterogenität.			

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl im indirekten Vergleich II ergab sich in den Behandlungsgruppen Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin für keine der Subgruppen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05 bzw. <0,2).

Auch für die Behandlungsgruppen Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin konnte in keiner Subgruppe hinsichtlich dem Auftreten symptomatischer Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl ein Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion festgestellt werden.

Da keine Interaktion zwischen Behandlung (Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Linagliptin 5 mg+Metformin bzw. Linagliptin 5 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und Subgruppe festgestellt wurde, werden keine weiteren Subgruppen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien mit einem PG <54 mg/dl für den indirekten Vergleich II dargestellt.

4.3.2.1.3.2.9.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus den indirekten Vergleichen

Der indirekte Vergleich zwischen den Subgruppen wurde durchgeführt, wenn entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie des jeweiligen indirekten Vergleichs vorlag.

Insgesamt wurden für den indirekten Vergleich I über die Studien 1275.1 und 1245.28 acht Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktionen berücksichtigt und die entsprechenden Subgruppen dargestellt, wovon sechs Subgruppen des Endpunkts Veränderung im HbA1c und der entsprechenden *responder*-Analyse waren (Tabelle 4-4-258). Da in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und gegenüber Glimepirid+Metformin aufgetreten ist und das Gesamtergebnis ebenfalls nicht signifikant ist, ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Die anderen drei Belege für Interaktionen fanden sich bei diversen Subgruppen der Endpunkte Gewichtsveränderung, Studienabbruch aufgrund von UE und SUE. Bei der Subgruppenanalyse für Gewichtsveränderung bestätigt sich der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in zwei von drei ethnischen Subgruppen. In der Subgruppe der afro-amerikanischen Patienten ist der Effekt gleichgerichtet, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppenanalyse der Studienabbrüche aufgrund von UE zeigt sich für keine der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppenanalyse der SUE zeigt sich ebenfalls für keine der Subgruppen ein signifikanter Unterschied, weswegen die Subgruppenanalyse keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation ergibt.

Für den indirekten Vergleich II wurden drei Belege und ein Hinweis auf Interaktion berücksichtigt, wovon drei Interaktionen bei Subgruppen des Endpunkts Veränderung im HbA1c und der entsprechenden *responder*-Analyse waren. Da in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und gegenüber Glimepirid+Metformin aufgetreten ist und das Gesamtergebnis ebenfalls nicht signifikant ist, ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in allen Kategorien bestätigt. Allerdings war der Effekt in der Patientengruppe mit Diabetesdauer ≤1 Jahr aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppen im indirekten Vergleich für keinen Endpunkt eine ergebnisrelevante Effektmodifikation.

Tabelle 4-4-258: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu Ergebnissen aus indirekten Vergleiche - Interaktionen bei indirekten Vergleichen

		Subgruppen								
Endpunkt[1]	**Indirekter Vergleich[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	***Baseline*-HbA1c**	**Land**	**Zentrum**	**Ethnische Herkunft**	***Baseline*-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
HbA1c (absolute Änderung)[2]	I	-/B	H/B	H/H	H/B	-/H	-/-	-/H	-/-	-/H
	II	-/B	H/H	H/-	H/-	-/H	-/-	-/-	-/H	-/-
HbA1c (*responder*-Analyse)	I	-/-	-/B	-/H	-/B	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/B	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Gewichtsveränderung	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/B	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Blutdruckänderung	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
UE	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
Harnwegsinfektionen	I	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
Genitalinfektionen	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H	-/H	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
MACE-3	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Studienabbruch aufgrund von UE	I	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/B	-/-
	II	-/-	-/-	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H	-/-
SUE	I	-/-	-/-	-/-	H/-	-/-	-/-	-/-	-/B	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	H/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Bestätigte Hypoglykämien	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

		Subgruppen								
Endpunkt[1]	**Indirekter Vergleich[3]**	**Geschlecht**	**Alter**	**Diabetes-dauer**	***Baseline*-HbA1c**	**Land**	**Zentrum**	**Ethnische Herkunft**	***Baseline*-BMI**	**Nieren-funktion (eGFR)**
	II	-/-	-/-	-/B	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/H
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16	I	-/H	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Symptomatische Hypoglykämien <54 mg/dl	I	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	II	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

B: Beleg (p<0,05); BMI: *Body mass index;* eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; H: Hinweis (p<0,2); HbA1c: Subfraktion "c" des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular event;* SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: P-Wert der Interaktionstests berechnet durch Cochrane's Q Test für Heterogenität.

2: P-Wert der Interaktionstests für die absolute Veränderung im HbA1c berechnet mittels logistischer Regression und beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

3: Für den indirekten Vergleich I werden jeweils die Interaktionstests der Studien 1275.1/1245.28 dargestellt.

Für den indirekten Vergleich II werden jeweils die Interaktionstests der Studien 1275.1/1218.20 dargestellt.

Ergebnisse der Subgruppen für die indirekten Vergleiche wurden dargestellt, sobald in beiden Studien mindestens ein Hinweis auf eine Interaktion oder in einer Studie ein Beleg für eine Interaktion vorlag.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-259: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-260: 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 4-261: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Vergleich von Empagliflozin mit der ZVT herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-262: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg+Metformin wurden zwei indirekte Vergleiche durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche wurden die drei Studien 1218.20, 1245.28 und 1275.1 eingeschlossen.

Die Studie 1218.20 ist eine randomisierte, doppelblinde aktivkontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Linagliptin 5 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen bei Patienten, deren Blutzucker trotz Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin über 104 Wochen mit Glimepirid+Metformin. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin (10 mg und 25 mg)+Metformin mit Linagliptin 5 mg+Metformin über 52 Wochen.

Um die indirekten Vergleiche mit identischen Studiendauern durchzuführen, wurden von den Studien 1218.20 und 1245.28 jeweils Daten nach 52 Wochen ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen wurden die indirekten Vergleiche der Endpunkte Veränderung im HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderung, sowie Genitalinfektionen und bestätigte Hypoglykämien ebenfalls mit den 104 Wochen-Daten wiederholt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte für die Zusatznutzenbewertung dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-263). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Diskussion je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin 10 mg in der Zweifachtherapie mit Metformin.

Tabelle 4-263: Übersicht der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin**	
	Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin)	**Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator Linagliptin 10 mg+Metformin)**
Veränderung im HbA1c		
Absolute Veränderung von *baseline* bis Woche 52	MWD: 10 mg: -0,11 [-0,34; 0,12]	MWD: 10 mg: 0,01 [-0,22; 0,24]
Absolute Veränderung von *baseline* bis Woche 52/104[2]	MWD: 10 mg: -0,15 [-0,38; 0,08]	MWD: 10 mg: -0,01 [-1,01; 0,99]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 52 Wochen	RR: 10 mg: 0,98 [0,67; 1,43]	RR: 10 mg: 0,82 [0,55; 1,25]
Anteil der Patienten mit HbA1c <7% nach 52/104 Wochen[2]	RR: 10 mg: 1,07 [0,73; 1,57]	RR: 10 mg: 0,83 [0,54; 1,28]
Gewichtsveränderung		
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und <35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI ≥35 kg/m² bei *baseline*) während 52 Wochen	RR: 10 mg: 20,32 [9,15; 45,14]	RR: 10 mg: 17,59 [6,05; 51,14]
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und <35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI ≥35 kg/m² bei *baseline*) während 52/104 Wochen[2]	RR: 10 mg: 14,25 [6,62; 30,69]	RR: 10 mg: 12,95 [4,56; 36,77]
Blutdruckänderung		
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (mit SBP/DBP ≥140/90 mmHg zu *baseline*) während 52 Wochen	RR: 10 mg: 1,22 [0,88; 1,69]	RR: 10 mg: 0,91 [0,63; 1,30]
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (mit SBP/DBP ≥140/90 mmHg zu *baseline*) während 52/104 Wochen[2]	RR: 10 mg: 1,39 [0,99; 1,96]	RR: 10 mg: 0,98 [0,68; 1,42]
UE		
Anteil der Patienten mit UE während 52 Wochen	RR: 10 mg: 0,90 [0,77; 1,06]	RR: 10 mg: 0,92 [0,78; 1,08]

Endpunkt	Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	
	Indirekter Vergleich I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin)	**Indirekter Vergleich II (Brückenkomparator Linagliptin 10 mg+Metformin)**
Harnwegsinfektionen während 52 Wochen	RR: 10 mg: 1,07 [0,53; 2,16]	RR: 10 mg: 0,95 [0,45; 1,99]
Genitalinfektionen während 52 Wochen	RR: 10 mg: 5,57 [2,07; 14,98]	RR: 10 mg: 2,42 [0,50; 11,73]
Genitalinfektionen während 52/104 Wochen[2]	RR: 10 mg: 5,93 [2,33; 15,10]	RR: 10 mg: 2,88 [0,64; 12,97]
MACE-3[1]	RD: 10 mg: 0,01 [-0,00; 0,03]	RR: 10 mg: 0,17 [0,01; 3,41]
Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE während 52 Wochen	RR: 10 mg: 3,81 [1,06; 13,67]	RR: 10 mg: 1,22 [0,36; 4,09]
Anteil der Patienten mit SUE während 52 Wochen	RR: 10 mg: 0,85 [0,30; 2,42]	RR: 10 mg: 0,61 [0,21; 1,76]
Hypoglykämien		
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien während 52 Wochen	RR: 10 mg: 0,03 [0,01; 0,17]	RR: 10 mg: 0,07 [0,01; 0,43]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien während 52/104 Wochen[2]	RR: 10 mg: 0,06 [0,02; 0,21]	RR: 10 mg: 0,09 [0,01; 0,55]
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52	RD: 10 mg: -0,14 [-0,17; -0,11]	RD: 10 mg: -0,16 [-0,20; -0,13]
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl	RD: 10 mg: -0,06 [-0,08; -0,04]	RD: 10 mg: -0,08 [-0,10; -0,06]
Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	n.k.	n.k.

DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;*MDI: mehrfach tägliche Injektion (engl. *multiple daily injection*); MWD: Mittelwertdifferenz; n.k. nicht angegeben; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

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

2: Sensitivitätsanalyse

Empagliflozin 10 mg+Metformin ist in beiden indirekten Vergleichen konsistent vergleichbar mit Glimepirid+Metformin hinsichtlich Veränderungen im HbA1c. Gleichzeitig können etwa 18-20mal so viele übergewichtige Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin ihr Gewicht

klinisch relevant um >5% (*baseline*-BMI >27 und <35 kg/m²) bzw. >10% (*baseline*-BMI ≥35 kg/m²) reduzieren verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: indirekter Vergleich I: 20,32; 95%-KI [9,15; 45,14]; indirekter Vergleich II: 17,59; 95%-KI [6,05; 51,14]). Dieses Ergebnis ist in beiden indirekten Vergleichen konsistent.

In Bezug auf die Sicherheit treten keine Unterschiede zu Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse. Der indirekte Vergleich I zeigt, dass signifikant mehr Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin die Studie aufgrund von UE abbrechen verglichen mit Glimepirid+Metformin (RR: 3,81; 95%-KI [1,06; 13,67]). Dieser Effekt ergiebt sich statistisch aus der isoliert höheren Rate an Studienabbrüchen aufgrund von UE bei Empagliflozin 10 mg+Metformin aus Studie 1275.1. Diese Beobachtung ist allerdings inkonsistent mit dem indirekten Vergleich II, der keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigt (RR: 1,22; 95%-KI [0,36; 4,09]). Darüber hinaus zeigen die zusammenfassenden Analysen der pivotalen Phase-III Placebo-kontrollierten Studien keine erhöhte Studienabbruch-Rate aufgrund von UE (Boehringer Ingelheim 2014a). Aufgrund der Inkonsistenz und der Lage des unteren Konfidenzintervalls nahe der 1 ergibt sich für Empagliflozin 10 mg+Metformin kein Effekt bezüglich der Studienabbrüche aufgrund von UE.

Der indirekte Vergleich I zeigt desweiteren eine signifikant höhere Rate an Genitalinfektionen für Patienten mit Empagliflozin 10 mg+Metformin während 52 Wochen (RR: 5,57; 95%-KI [2,07; 14,98]). Anders als im indirekten Vergleich I zeigt der indirekte Vergleich II bezüglich Genitalinfektionen keinen signifikanten Unterschied zu Glimepirid+Metformin (RR: 2,42; 95%-KI [0,50; 11,73]). Aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse wird für Empagliflozin 10 mg+Metformin ein geringer Effekt bezüglich Genitalinfektionen abgeleitet.

In beiden indirekten Vergleichen ist das Risiko für bestätigte Hypoglykämien für Empagliflozin 10 mg+Metformin erheblich geringer als für Glimepirid+Metformin (Tabelle 4-264) (RR: indirekter Vergleich I: 0,03; 95%-KI [0,01; 0,17]; indirekter Vergleich II: 0,07; 95%-KI [0,01; 0,43]). Dies trifft entsprechend auch für bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52 (RD: indirekter Vergleich I: -0,14; 95%-KI [-0,17; -0,11]; indirekter Vergleich II: -0,16 [-0,20; -0,13]) und symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl zu (RD: indirekter Vergleich I: -0,14; 95%-KI [-0,17; -0,11]; indirekter Vergleich II: -0,08 [-0,10; -0,06]) zu. Da schwere Hypoglykämien insgesamt sehr selten aufgetreten sind, konnten diesbezüglich keine indirekten Vergleiche gerechnet werden.

Tabelle 4-264: Übersicht der Hypoglykämischen Eregnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

	Studie 1245.28 (+Metformin)		**Studie 1218.20 (+Metformin)**		**Studie 1275.1 (+Metformin)**		
	Empagli-flozin 25 mg	Glimepirid	Linaglip-tin 5 mg	Glimepi-rid	Empagliflo zin 10 mg	Empagli-flozin 25 mg	Linagliptin 5 mg
N	765	780	776	775	140	141	132
Bestätigte Hypoglykämien	12	163	24	216	2	5	3
Bestätigte Hypoglykämien (Woche 16 - 52)	5	103	13	126	2	0	2
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)	2	49	3	66	0	0	0
Schwere Hypoglykämien	0	1	1	12	0	0	0
PG: Plasmaglukose							

Ein indirekter Vergleich zwischen Subgruppen wurde durchgeführt, wenn entweder ein Hinweis in beiden Studien oder ein Beleg in einer Studie des jeweiligen indirekten Vergleichs vorlag.

Insgesamt wurden für die indirekten Vergleiche I über die Studien 1275.1 und 1245.28 acht Belege und ein konsistenter Hinweis auf Interaktionen berücksichtigt und die entsprechenden Subgruppen dargestellt, wovon sechs Subgruppen des Endpunkts Veränderung im HbA1c und der entsprechenden *responder*-Analyse waren (Tabelle 4-4-258). Da in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und gegenüber Glimepirid+Metformin aufgetreten ist und das Gesamtergebnis ebenfalls nicht signifikant ist, ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Die anderen drei Belege für Interaktionen fanden sich bei diversen Subgruppen der Endpunkte Gewichtsveränderung, Studienabbruch aufgrund von UE und SUE. Bei der Subgruppenanalyse für Gewichtsveränderung bestätigt sich der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in zwei von drei ethnischen Subgruppen. In der Subgruppe der afro-amerikanischen Patienten ist der Effekt gleichgerichtet, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppenanalyse der Studienabbrüche aufgrund von UE zeigt sich für keine der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin. Die Subgruppenanalyse ergibt damit keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppenanalyse der SUE zeigt sich ebenfalls für keine der Subgruppen ein signifikanter Unterschied, weswegen die Subgruppenanalyse keine Änderung des Ergebnisses für die Gesamtpopulation ergibt.

Für den indirekten Vergleich II wurden drei Belege und ein Hinweis auf Interaktion berücksichtigt, wovon drei Interaktionen bei Subgruppen des Endpunkts Veränderung im HbA1c und der entsprechenden *responder*-Analyse waren. Da in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg+Metformin und Glimepirid+Metformin aufgetreten ist und das Gesamtergebnis ebenfalls nicht signifikant ist, ergibt sich keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Bei der Subgruppenanalyse der bestätigten Hypoglykämien wurde der insgesamt signifikante Vorteil von Empagliflozin 10 mg+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin in allen Kategorien bestätigt. Allerdings war der Effekt in der Patientengruppe mit Diabetesdauer ≤1 Jahr aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Es ergibt sich somit keine relevante Änderung des Gesamtergebnisses.

Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich abschließend für keinen Endpunkt eine ergebnisrelevante Effektmodifikation für die Subgruppen im indirekten Vergleich.

Fazit

Insgesamt zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin eine konsistent vergleichbare HbA1c-Senkung bei konsistent signifikant geringerer Hypoglykämierate, einen konsistenten, signifikanten Vorteil bei der Gewichtsreduktion und einen neutralen Effekt auf den Blutdruck.

Darüberhinaus zeigt Empagliflozin 10 mg+Metformin ein vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse sowie SUE. Bezüglich Studienabbrüche aufgrund von UE und Genitalinfektionen ergab sich jeweils ein inkonsistenter Effekt für Empagliflozin 10 mg+Metformin.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Durch die Studie 1245.28 liegt ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)+Metformin in der Zweifachtherapie bei Patienten mit T2DM vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Studiendauer von 104 Wochen. Demnach entspricht sie nach der Verfahrungsordnung des G-BA dem Evidenzgrad Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Alle Studienbeteiligten (Patienten,

Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung ist durch geeignete Methoden erfolgt, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studiengruppen adäquat war. Das Verzerrungspotential konnte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Folglich finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die zur Darstellung des Zusatznutzens verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant und valide, wie dies in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert wurde. Die Verwendung von Surrogatparametern wird in Abschnitt 4.5.4 begründet. Eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte wurde umgesetzt (Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3). Anhand des Evidenzniveaus Ib kann ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, es liegen keine endpunktspezifischen Aspekte vor, welche eine Abschwächung der Aussagekraft der Studie begründen.

Die Zulassung von Empagliflozin sieht eine Anfangsdosierung von 10 mg vor, die bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen auf eine Dosierung von 25 mg qd erhöht werden kann. In den Zulassungsstudien zu Empagliflozin wurden beide Dosierungen untersucht. Die direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin, Studie 1245.28, verwendet die Dosierung Empagliflozin 25 mg+Metformin. Eine direkt vergleichende Studie zwischen Empagliflozim 10 mg+Metformin gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin liegt nicht vor. Um die Beweiskraft für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin auch auf die niedrige Dosierung zu erweitern und insgesamt zu erhöhen, wurden zusätzlich zwei indirekte Vergleiche durchgeführt:

- Indirekter Vergleich I: Studien Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+ Metformin anhand der beiden Studien 1245.28 und 1275.1

- Indirekter Vergleich II: Vergleich von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin anhand der beiden Studien 1218.20 und 1275.1

Alle Studien (Studien 1275.1, 1245.28, 1218.20) die zur Bewertung des Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich eingeschlossen worden sind, sind multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien und entsprechen damit dem Evidenzgrad Ib. Die Verblindung von Patienten, Prüfärzten und sonstigem Studienpersonal erlaubt einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in allen Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse auf Studienebene sind nicht relevant verzerrt (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und weisen in den Studien ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotential auf (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Verwendung von Surrogatparametern wird in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Zur Erfassung aller im Abschnitt 4.2.5.2 definierten Endpunkte zu vergleichbaren Studienzeitpunkten mussten für die indirekten Vergleiche *post-hoc*-Analysen der 52 Wochen-Daten der Studien 1245.28 und 1218.20 verwendet werden, um den allgemein gültigen Anforderungen gerecht zu werden. Abgesehen vom HbA1c wurden Subgruppen in den indirekten Vergleichen *post-hoc* erfasst. Die indirekten Vergleiche wurden entsprechend dem methodischen Vorgehen des IQWiG als adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher umgesetzt (Bucher et al. 1997; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Adjustierten indirekten Vergleichen wird vom IQWiG eine niedrigere Ergebnissicherheit als direkten Vergleichen zugeschrieben, wodurch in der Regel nur Aussagen mit einer geringen Ergebnissicherheit möglich sind (Bender et al. 2012). Bei den beiden zum internen Vergleich herangezogenen Studien handelt es sich allerdings um interne von Boehringer Ingelheim durchgeführte Studien mit vollem Datenzugriff und homogenem Design sowie zeitnaher Durchführung der Studien zueinander. Dies erhöht die Validität der durchgeführten indirekten Vergleiche. Dadurch sind sie den üblichen, nur auf in Auszügen publizierten Studiendaten beruhenden, indirekten Vergleichen qualitativ überlegen und weisen ein höheres Evidenzniveau auf. Es kann deswegen ein Hinweis für einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Beleglage wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

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

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

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde folgende Kategorisierung verwendet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b).

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

1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Hier sind beispielhaft Endpunkte wie SUE, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-3) oder schwere oder symptomatische (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien zu nennen.
2. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Als solche werden bestätigte Hypoglykämien sowie bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Studienende betrachtet.
3. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Die Endpunkte Veränderung im HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderungen, Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und Studienabbrüche aufgrund von UE werden dieser Kategorie zugeordnet.
4. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Diese Einstufung erfolgte für schwere Hypoglykämien aufgrund der geringen Ereignisrate.

5. Es ist kein Zusatznutzen belegt.
6. Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie; § 7 Absatz 2 Satz 6 bleibt unberührt.

Bei der endgültigen Bewertung eines Endpunkts hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens muss jedoch auch das Ausmaß des nachgewiesenen Effekts berücksichtigt werden. Sollte ein besonders gravierender oder besonders schwach ausgeprägter Effekt vorliegen, sollte eine entsprechende Anpassung der Höhe des Zusatznutzens um eine Kategorie nach oben oder unten erfolgen. Als Beispiel können hierfür die in diesem Dossier nachgewiesenen Gewichtsveränderungen unter Empagliflozin dienen. Wie oben aufgeführt ist die nachgewiesene Gewichtsveränderung grundsätzlich in der Kategorie der Ereignisse, die einen geringen Zusatznutzen belegen, einzuordnen, jedoch stellt ein adjustiertes OR von 12,14 [6,74; 21,87] einen sehr großen Vorteil gegenüber der ZVT dar, wodurch der Gewichtsveränderung in diesem Fall ein um eine Kategorie höherer, also ein beträchtlicher, Zusatznutzen zugesprochen wird.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum vorliegenden Zusatznutzen für jeden im Dossier berücksichtigten Endpunkt auf Grundlage des direkten Vergleichs und der beiden indirekten Vergleiche dargestellt. Die Nachweisführung wird dabei wie folgt aufgebaut:

- Ergebnisse des direkten Vergleichs für Empagliflozin 25 mg+Metformin bei den patientenrelevanten Endpunkten
- Ergebnisse der indirekten Vergleiche I (Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) und II (Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin) für Empagliflozin 10 mg+Metformin bei den patientenrelevanten Endpunkten
- Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse des direkten und der beiden indirekten Vergleiche
- Daraus ergibt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die 10 mg und 25 mg Dosierung zusammen dargestellt, da im direkten Vergleich in den Studien 1275.1 und 1245.23 keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit auftreten. Aus diesem Grund hat der Evidenzgrad der direkten Vergleichsstudie 1245.28 von Empagliflozin 25 mg mit Glimepirid auch Relevanz für Empagliflozin 10 mg. Wie in 4.4.1 erläutert ergibt sich aus der gemeinsamen Bewertung aller Vergleiche auf Endpunktebene bei vorliegender Konsistenz ein Beleg als Aussagekraft.

Tabelle 4-265: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten

Endpunkt	**Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin** Indirekter Vergleich I Studien 1275.1 und 1245.28 52 Wochen Indirekter Vergleich II Studien 1275.1 und 1218.20 52 Wochen	**Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin** Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen	**Ausmaß des Zusatznutzens für Empagliflozin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin**
Veränderung im HbA1c			
Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu *baseline*	Keine statistisch signifikante Reduktion: I: MWD: -0,11 [-0,34; 0,12] II: MWD: 0,01 [-0,22; 0,24]	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: -0,11 [-0,19; -0,02]	Beleg für keinen Zusatznutzen.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7%	Keine statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: I: RR: 0,98 [0,67; 1,43] II: RR: 0,82 [0,55; 1,25] OR und RD sind konsistent zum RR.	Keine statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 1,09 [0,94; 1,27] OR und RD sind konsistent zum RR.	
Gewichtsveränderung			
Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und <35 kg/m² bei baseline) und >10% (BMI ≥35 kg/m² bei *baseline*)	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: I: RR: 20,32 [9,15; 45,14] II: RR: 17,59 [6,05; 51,14] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 9,50 [5,42; 16,63] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.

Blutdruckänderung			
Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei *baseline*)	Keine statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: I: RR: 1,22 [0,88; 1,69] II: RR: 0,91 [0,63; 1,30] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere *responder*-Rate: RR: 1,63 [1,36; 1,95] OR und RD sind konsistent zum RR.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Vorliegen eines Zusatznutzens in einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich aus dem signifikanten Ergebnis des direkten Vergleichs.
UE			
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,90 [0,77; 1,06] II: RR: 0,92 [0,78; 1,08] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,00 [0,96; 1,04] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für keinen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Fehlen eines Unterschieds in einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.
Harnwegsinfektionen			
Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,07 [0,53; 2,16] II: RR: 0,95 [0,45; 1,99] OR und RD sind konsistent zum RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,05 [0,82; 1,35] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für keinen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Fehlen eines Unterschieds in einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.

Genitalinfektionen			
Anteil der Patienten mit Genitalinfektionen	Statistisch signifikant höhere Rate nur beim indirekten Vergleich I: I: RR: 5,57 [2,07; 14,98] II: RR: 2,42 [0,50; 11,73] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,40 [3,25; 8,98] OR und RD sind konsistent zum RR.	Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Vorliegen einer erhöhten Rate bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich aus den übereinstimmenden Ergebnissen des direkten und eines indirektenVergleichs.
Kardiovaskuläre Ereignisse			
Anteil der Patienten mit MACE-3[1]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RD: 0,01 [-0,00; 0,03] II: RR: 0,17 [0,01; 3,41] OR und RR (I) bzw. OR und RD sind konsistent zum RD bzw. RR.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,75 [0,35; 1,62] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für keinen Zusatznutzen Das Ausmaß ergibt sich aus dem Fehlen eines Unterschieds in einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.
Studienabbrüche aufgrund von UE			
Anteil der Patienten mit Studienabbrüchen aufgrund von UE	Statistisch signifikant höhere Rate nur beim indirekten Vergleich I: I: RR: 3,81 [1,06; 13,67] II: RR: 1,22 [0,36; 4,09] OR und RD sind konsistent zum RR. Unteres Konfidenzintervall liegt unter dem Schwellenwert 1,11 für geringe, nicht schwerwiegende Symptome.	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,17 [0,75; 1,83] OR und RD sind konsistent zum RR. Unteres Konfidenzintervall liegt unter dem Schwellenwert 1,11 für geringe, nicht schwerwiegende Symptome.	Hinweis für keinen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem Fehlen eines Unterschieds in einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich aus den übereinstimmenden Ergebnissen des direkten und eines indirektenVergleichs.

SUE			
Anteil der Patienten mit SUE	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,85 [0,30; 2,42] II: RR: 0,61 [0,21; 1,76] OR und RD sind konsistent zum RR. Die Effektschätzer in den indirekten Vergleichen sind entgegen gerichtet zu Gunsten von Empagliflozin.	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 1,33 [1,03; 1,72] OR und RD sind konsistent zum RR. Der p-Wert des zweiseitigen direkten Vergleichs ist nicht gemäß IQWiG <0,02.	Hinweis auf keinen Zusatznutzen.[2] Das Ausmaß ergibt sich aus dem Vorliegen einer einer erhöhten Rate bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich aus der Inkonsistenz der Ergebnisse von direktem Vergleich und indirekten Vergleichent
Hypoglykämien			
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,03 [0,01; 0,17] II: RR: 0,07 [0,01; 0,43] OR und RD sind konsistent zum RR.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,10 [0,07; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.
Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Woche 16	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RD: -0,14 [-0,17; -0,11] RD: -0,16 [-0,20; -0,13] Aufgrund fehlender Ereignisse in den Empagliflozin-Gruppen der Brückenstudie konnte kein RR und OR berechnet werden.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,09 [0,05; 0,16] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.
Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54mg/dl	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RD: -0,06 [-0,08; -0,04] RD: -0,08 [-0,10; -0,06] Aufgrund fehlender Ereignisse in den Empagliflozin-Gruppen der Brückenstudie, konnte kein RR und OR berechnet werden.	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,03; 0,20] OR und RD sind konsistent zum RR.	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus dem stark ausgeprägten Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllen kann. Die Beleglage ergibt sich durch die Konsistenz aller Ergebnisse.

Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien	Da im Gegensatz zu Glimepirid+Metformin bei Empagliflozin+Metformin keine schweren Hypoglykämien aufgetreten sind, war die Berechnung indirekter Vergleiche nicht möglich.	In der Glimepirid+Metformin-Gruppe traten zwei schwere Hypoglykämien auf, während unter Empagliflozin 25 mg+Metformin keine schwere Hypoglykämie auftrat	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ausmaß ergibt sich aus Ereignissen bei der ZVT bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt. Die Beleglage ergibt sich durch die Abwesenheit von schweren Hypoglykämien bei Empagliflozin im direkten Vergleich und indirekten Vergleich II im Vergleich zur ZVT.

adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. *diastolic blood pressure*); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events;* MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. *systolic blood pressure*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: MACE-3: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall.

2: Aufgrund des Formalismus zur Festlegung ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen. Da jedoch die beiden indirekten Vergleiche sowie die übergreifenden Sicherheitsanalysen vs. Placebo keine erhöhte Rate für SUE ergaben, wird aufgrund der gesamten Ergebnislage ein Hinweis auf keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Alle derzeit verfügbaren Therapeutika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften nur für ein definiertes Patientenkollektiv geeignet. Im klinischen Versorgungsalltag können noch nicht alle Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen oder unzureichender Wirksamkeit adäquat behandelt werden (siehe Kapitel 3.2.2 in Modul 3B).

Mit seinem insulinunabhängigem Wirkmechanismus, der Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Nieren und gleichzeitig positiven Effekten auf Gewicht und Bluthochdruck, erscheint Empagliflozin besonders geeignet bei Patienten mit einer Nierenfunktion ≥60 ml/min/1,73 m^2, bei denen aufgrund des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine nicht insulinotrope Kombinationsbehandlung empfehlenswert ist, ohne sie einem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme auszusetzen. So stellt Empagliflozin eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu Sulfonylharnstoffen in der Zweifachtherapie mit Metformin insbesondere bei diesen Patienten mit metabolischem Syndrom dar.

Insofern wird Empagliflozin den Anforderungen an eine moderne antidiabetische Therapie gerecht, bei der nicht alleine die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung anhand einer Verbesserung des HbA1c-Werts im Fokus liegt, sondern umfassend auch weitere Therapieziele wie die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme und die positive Beeinflussung von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, die potenziell zur Reduktion von diabetischen Folgekomplikationen führen können, berücksichtigt werden.

Aufgrund des Vorliegens von einem direkten Vergleich und zwei indirekten Vergleichen sind die Ergebnisse von hoher interner Validität, wodurch eine verlässliche Zusatznutzenbewertung für die Dosierungen 10 mg und 25 mg möglich ist. Deshalb wird im Folgenden nicht auf den Nutzen von Empagliflozin eingegangen, sondern direkt die Deckung des therapeutischen Bedarfs und seine Zusatznutzeneinstufung beschrieben. Insgesamt waren die Effekte zwischen Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber der ZVT sowohl für den direkten als auch für den indirekten Vergleich vergleichbar (siehe Zusammenfassungen zu direktem Vergleich und indirekten Vergleichen in Abschnitten 4.3.1.3.3 und 4.3.2.4). Aus diesem Grund wird in der folgenden Bewertung des Zusatznutzenausmaßes auf beide Empagliflozin-Dosierungen zusammenfassend eingegangen.

Wirksamkeit

Blutzuckersenkung und anhaltende HbA1c-Senkung

Durch Glukoseausscheidung mit dem Urin kommt es nach Einnahme von Empagliflozin zu einer sofortigen Senkung des Plasmaglukosespiegels. Empagliflozin verbessert sowohl die NPG als auch die postprandiale Plasmaglukose.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A, B, C ausführlich dargestellt, zeigt sich in den Zulassungsstudien unter Therapie mit Empagliflozin eine signifikante und über 24, 52 und 78 und 104 Wochen anhaltende Senkung des HbA1c-Werts. Außerdem konnten in den

Empagliflozin-Interventionsarmen signifikant mehr Patienten den HbA1c-Zielwert von <7% erreichen als im Placebo-Arm (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2013b, 2013c, 2014g). Anders als unter Glimepirid bleibt die Senkung des HbA1c unter Empagliflozin sehr stabil und anhaltend über 104 Wochen bestehen, so dass nach 104 Wochen eine Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin erreicht wird (siehe Abschnitt 4.3.1, Ergebnisse der Studie 1245.28).

Bei der *responder*-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7% wurde konsistent kein Unterschied zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin festgestellt.

Für den Endpunkt HbAc1 konnte insgesamt für Empagliflozin+Metformin im Vergleich zu Glimepirid+Metformin nach 104 Wochen eine Überlegenheit und nach 52 Wochen eine Nicht-Unterlegenheit in der absoluten HbA1c-Veränderung und kein Unterschied in der *responder*-Rate zu diesen beiden Zeitpunkten beobachtet werden. Aus diesem Grund und der Konsistenz der Ergebnisse aus direktem Vergleich und indirekten Vergleichen wird ein Beleg für keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Senkung des Körpergewichts

In der NVL wird auf den potenziellen Schaden durch eine Gewichtszunahme hingewiesen, wie sie z.B. beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen auftritt (Bundesärztekammer et al. 2013b). Die Glukoseausscheidung über den Urin ist mit einem Kalorienverlust und einer Gewichtsabnahme verbunden (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Unter Empagliflozin werden pro Tag durchschnittlich ca. 78 g Glukose ausgeschieden (Boehringer Ingelheim 2014g), was ca. 300 kcal/Tag entspricht.

Wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2 und 4.3.2.1.3.1.2 ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin eine statistisch signifikante und klinisch relevante höhere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo und kann damit einen Beitrag leisten, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung von T2DM-Patienten mit metabolischem Syndrom zu decken, bei denen eine Gewichtsreduktion angestrebt wird (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2013b, 2014g). Im Vergleich zu Glimepirid kommt es unter Empagliflozin auch in der Zweifachtherapie mit Metformin zu einer erwünschten Gewichtsabnahme (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.2.1.3.1.2, Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Die Gewichtsreduktion führt zu einer Entlastung des körpereigenen Systems, weil sie - anders als z.B. nach Einnahme von Diuretika - nicht hauptsächlich auf einem Wasserverlust, sondern vor allem auf den Verlust von (vor allem viszeralen) Fett zurückzuführen ist (Boehringer Ingelheim 2014f). Im Gegensatz hierzu kam es unter Behandlung mit Glimepirid zur Gewichtszunahme und zu einer Zunahme des viszeralen Fetts (Boehringer Ingelheim 2014f).

Empagliflozin ist in der Lage in Bezug auf die Senkung des Körpergewichts einen spezifischen Therapiebedarf zu decken, den die ZVT nicht erfüllt. Konsistent kann in dem direkten Vergleich und in den indirekten Vergleichen ein größerer Anteil an Patienten mit

einer Gewichtsreduktion >5% (BMI >27 und <35 kg/m² bei *baseline*) und >10% (BMI ≥35 kg/m² bei *baseline*) unter Empagliflozin+Metformin gegenüber der ZVT Glimepirid+Metformin gezeigt werden. Das Ausmaß des Effekts ist dabei beträchtlich.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin hinsichtlich der Senkung des Körpergewichts gegenüber der ZVT ableiten.

Senkung des Blutdrucks

Glukose im Urin hat eine osmotische Wirkung, daher führt die Therapie mit Empagliflozin zu einer leichten Diurese. Dies, die Gewichtsabnahme und Reduktion viszeralen Fettes und ggf. intrarenale Natriumverschiebungen sind vermutlich Ursachen für die Blutdrucksenkung (DeFronzo et al. 2012; Gerich 2010), die unter der Therapie mit Empagliflozin häufig beobachtet wird. (Boehringer Ingelheim 2014f).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c, 2014f, 2014g). Im Vergleich zu Glimepirid zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin bei mehr Patienten eine klinisch relevante Blutdruck-Senkung auf Zielwerte <140/90 mmHg (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und 4.3.2.1.3.1.3 Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Günstig ist auch, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Empagliflozin insbesondere bei Patienten mit zu hohem Blutdruck auftritt, weniger ausgeprägt aber bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck. Sie folgt zudem dem physiologischen zirkadianen Rhythmus des Blutdruckverlaufs (die Nachtabsenkung bleibt erhalten) und ist tagsüber deutlich stärker ausgeprägt als nachts (Hach et al. 2013; Tikkanen et al. 2013).

Es kann im direkten Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin gezeigt werden, dass Empagliflozin+Metformin gegenüber der ZVT zu einem größeren Anteil an Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei *baseline*) während 52 Wochen bzw. 104 Wochen führt. Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Inkonsistenz der Ergebnisse vom direkten Vergleich und den indirekten Vergleichen lässt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin bezüglich Senkung des Blutdrucks gegenüber der ZVT ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE zeigten die Ergebnisse keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin sowohl im direkten Vergleich als auch in beiden indirekten Vergleichen. Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Beleg für keinen Zusatznutzen für Empagliflozin hinsichtlich der Gesamtrate UE gegenüber der ZVT ableiten.

Harnwegsinfektionen

Der direkte Vergleich und die indirekten Vergleiche haben gezeigt, dass es zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin keinen relevanten Unterschied gibt und Patienten in beiden Behandlungen vergleichbar häufig an Harnwegsinfektionen litten. Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Beleg für keinen Zusatznutzen für Empagliflozin aus Harnwegsinfektionen gegenüber der ZVT ableiten.

Genitalinfektionen

Eine bekannte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren sind Genitalinfektionen, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014g). Diese Nebenwirkungen sind mit Standardtherapie behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Therapieabbruch (Boehringer Ingelheim 2014a; Matthaei 2013).

Sowohl im direkten Vergleich als auch in einem indirekten Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin wurde ein erhöhter Anteil an Patienten mit Genitalinfektionen unter Empagliflozin festgestellt. In den meisten Fällen führten die Genitalinfektionen zu keiner längerfristigen Beeinträchtigung des Patienten.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Inkonsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Hinweis für einen geringeren Zusatznutzen für Empagliflozin bezüglich Genitalinfektionen gegenüber der ZVT ableiten.

MACE-3

Insgesamt kam es während der Studiendauer von 52 Wochen in den indirekten Vergleichen bzw. 104 Wochen im direkten Vergleich zu wenigen MACE-3-Ereignissen für Empagliflozin+Metformin sowie für Glimepirid+Metformin. Die Behandlungen waren hinsichtlich MACE-3-Ereignissen miteinander vergleichbar. Der indirekte Vergleich II ergab für Empagliflozin+Metformin ein geringeres RR verglichen mit Glimepirid+Metformin. Dieses war aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen nicht statistisch signifikant. Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich ein Beleg für keinen Zusatznutzen für Empagliflozin hinsichtlich MACE-3-Ereignissen gegenüber der ZVT ableiten. Zudem waren die Studien nicht darauf ausgelegt, statistische Aussagen über die Risiken zu MACE-3 zu treffen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten, war beim direkten Vergleich und indirekten Vergleich II vergleichbar für Empagliflozin+Metformin vs. die ZVT Glimepirid+Metformin. Im indirekten Vergleich I wurde hingegen für Empagliflozin+Metformin im Vergleich zur ZVT ein leicht erhöhter Anteil von Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE unter Empagliflozin festgestellt. Das Ergebnis des indirekten Vergleichs I scheint ein Zufallsbefund zu sein, nachdem auch die Analyse

gepoolter Daten im Rahmen der Zulassung eine vergleichbare Rate von Patienten mit zum Studienabbruch führenden UE für Empagliflozin und Placebo zeigte (Boehringer Ingelheim 2014a) und nicht davon auszugehen ist, dass die ZVT Glimepirid+Metformin verträglicher als Placebo ist.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Ergebnislage lässt sich insgesamt ein Hinweis für keinen Zusatznutzen hinsichtlich UE, die zum Studienabbruch führen, ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin und der ZVT Glimepirid+Metformin wurde ein leicht erhöhter Anteil an Patienten mit SUE unter Empagliflozin festgestellt. Bei den beiden indirekten Vergleichen zeigte sich hingegen keine erhöhte Rate an Patienten mit SUE. Auch die Analyse gepoolter Daten im Rahmen der Zulassung zeigen eine vergleichbare Rate von Patienten mit SUE für Empagliflozin und Placebo (Boehringer Ingelheim 2014a). Da nicht davon auszugehen ist, dass die ZVT Glimepirid+Metformin verträglicher als Placebo ist, kann dies als starkes Indiz dafür gewertet werden, dass der im direkten Vergleich beobachtete Effekt einen statistischen Zufallsbefund darstellt.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieses Endpunktes, dem Ausmaß des Effektes und der Inkonsistenz der in Abschnitt 4.3.1.3.6 dargestellten Ergebnisse lässt sich formal ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Empagliflozin hinsichtlich SUE gegenüber der ZVT ableiten. Aufgrund der gesamten Ergebnislage wird jedoch ein Hinweis auf keinen Zusatznutzen angenommen.

Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe, Glinide, aber auch Insuline weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko auf (siehe Abschnitt 3.2.2 in Modul 3B). Hypoglykämien werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie z.B. Arrythmien, in Verbindung gebracht (Chow et al. 2014). Großangelegte Studien zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere mikro- und makrovaskuläre Ereignisse sowie kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetikern mit wiederholt auftretenden Hypoglykämien (Johnston et al. 2011; Zoungas et al. 2010). Die Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie führen zu einer Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Barnett et al. 2010; Davis et al. 2005; Marrett et al. 2009). Zudem begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (Whitmer et al. 2009). Des Weiteren kommt es häufig zu Angstzuständen und zu stationären Aufenthalten unter Hypoglykämien. Mehr als 5% der durch Sulfonylharnstoff-bedingten Hypoglykämien zu Sturz gekommenen Patienten müssen stationär behandelt werden (Mehnert 2013). Auch in der NVL wird auf den potenziellen Schaden durch Hypoglykämien hingewiesen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Aus diesen Gründen ist die Vermeidung von Hypoglykämien in der Behandlung des T2DM von wesentlicher Bedeutung.

Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist von Insulinsekretion und -wirkung unabhängig. Die ausgeschiedene Glukosemenge hängt von der PG-Konzentration ab, wodurch der Blutzuckerwert nicht unter physiologische Bereiche absinkt (Hardman et al. 2010). Empagliflozin behindert zudem die normale endogene Glukoseproduktion als Reaktion auf sinkende PG-Spiegel nicht (Ferrannini et al. 2014). Aus diesen beiden Gründen ist das Hypoglykämierisiko von Empagliflozin als nicht relevant einzustufen. (Boehringer Ingelheim 2014g).

Dies wird durch die in den Zulassungsstudien von Empagliflozin erhobenen klinischen Daten bestätigt, in denen Empagliflozin in der Zweifachtherapie im Vergleich zu Placebo kein signifikant höheres Risiko für Hypoglykämien aufweist (Boehringer Ingelheim 2012b, 2012c) (siehe Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A, B, C). In der Zweifachtherapie treten unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf (siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3 Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Der direkte Vergleich und die indirekten Vergleiche von Empagliflozin+Metformin mit der ZVT Glimepirid+Metformin zeigen, dass der Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien, der Anteil der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 16 und 52/104 sowie der Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl unter Empagliflozin geringer ist als unter der ZVT.

Aus der Einstufung des Schweregrads dieser Endpunkte, dem Ausmaß des Effektes und der Konsistenz der Ergebnisse lässt sich für bestätigte Hypoglykämien und bestätigte Hypoglykämien zwischen Woche 16 und Woche 52/104 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl ein erheblicher Zusatznutzen für Empagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien gegenüber der ZVT ableiten. Für schwere Hypoglykämien besteht ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist, da bei Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zur ZVT Glimepirid+Metformin keine Ereignisse aufgetreten sind.

Fazit

Durch die konsistenten Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Glimepirid in der *add-on*-Therapie zu Metformin konnte ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur ZVT sowie ein Nutzen von Empagliflozin vs. Placebo in der Zweifachtherapie gezeigt werden.

Im Vergleich zu Glimepirid weist Empagliflozin in der Zweifachtherapie bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, MACE-3, Studienabbruch aufgrund von UE, SUE) ist Empagliflozin mit Glimepirid vergleichbar. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt auch bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf. Ein

bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien bei vergleichbarer HbA1c-Senkung. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien als auch auf symptomatische (PG <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zu.

Unter Empagliflozin kam es im Vergleich zu Glimepirid nach 104 Wochen zu einer Überlegenheit in der absoluten HbA1c-Senkung und nach 52 Wochen zu einer vergleichbaren *responder*-Rate. Unter diesen Bedingungen zeigte sich, dass (auch nach der Dosis-Titrationsphase) bei Empagliflozin signifikant weniger Hypoglykämien bei ähnlicher HbA1c-Senkung auftraten, woraus sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten lässt.

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

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin folgende Zusatznutzeneinstufungen: einmal erheblicher, dreimal beträchtlicher, einmal geringer, einmal nicht quantifizierbarer und sechsmal kein Zusatznutzen sowie einmal ein geringerer Nutzen.

Tabelle 4-266: Zusammenfassung der Beleglage und des Ausmaß vom Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin

Endpunkt	**Zusatznutzen**					**Nutzen**
	Erheblich	**Beträchtlich**	**Gering**	**Kein**	**Nicht quantifi-zierbar**	**Geringerer**
HbA1c (absolute Änderung + *responder*-Analyse)				**B**		
Gewichtsänderung		**B**				
Blutdruckänderung			**A**			
Gesamtrate UE				**B**		
Harnwegsinfektionen				**B**		
Genitalinfektionen						**H**
MACE-3				**B**		
Studienabbruch aufgrund von UE				**H**		
SUE				**H**		
Bestätigte Hypoglykämien		**B**				
Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16		**B**				

Endpunkt	Zusatznutzen					Nutzen
	Erheblich	**Beträchtlich**	**Gering**	**Kein**	**Nicht quantifi-zierbar**	**Geringerer**
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)	**B**					
Schwere Hypoglykämien					**H**	

A: Anhaltspunkt; B: Beleg; H: Hinweis; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse

1: Aufgrund des Formalismus zur Festlegung ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen. Da jedoch die beiden indirekten Vergleiche sowie die übergreifenden Sicherheitsanalysen vs. Placebo keine erhöhte Rate für SUE ergaben, wird aufgrund der gesamten Ergebnislage ein Hinweis auf keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Aufgrund der Gesamtbilanz der vorliegenden Zusatznutzeneinstufungen und des Schweregrads der einzelnen Endpunkte wird der Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin als beträchtlich eingestuft. Die Beleglage aufgrund des zugrundeliegenden direkten Vergleichs und zweier indirekter Vergleiche wird als Beleg eingestuft.

Nachdem die dieser Zusatznutzeneinstufung zugrunde liegenden randomisierten Studien der Evidenzstufe 1b in Übereinstimmung mit deutschen Leitlinien durchgeführt wurden, können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Damit stellt die Zweifachtherapie mit Empagliflozin+Metformin eine wichtige Erweiterung der Behandlungsoptionen für Typ-2-Diabetiker in Deutschland dar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-267: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Aufgrund des in diesem Modul gezeigten Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid als *add-on* zu Metformin und der Gesamtstudienlage ist davon auszugehen, dass die positiven Eigenschaften von Empagliflozin (Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko, Senkung des Körpergewichts und Bluthochdrucks) auch auf alle anderen zugelassen Kombinationen der Zweifachtherapie übertragbar sind. Diese Übertragbarkeit spiegelt sich auch in der breiten Zulassung von Empagliflozin durch die EMA wider. Deswegen wird auch für die weiteren Kombinationen in der Zweifachtherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen angenommen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

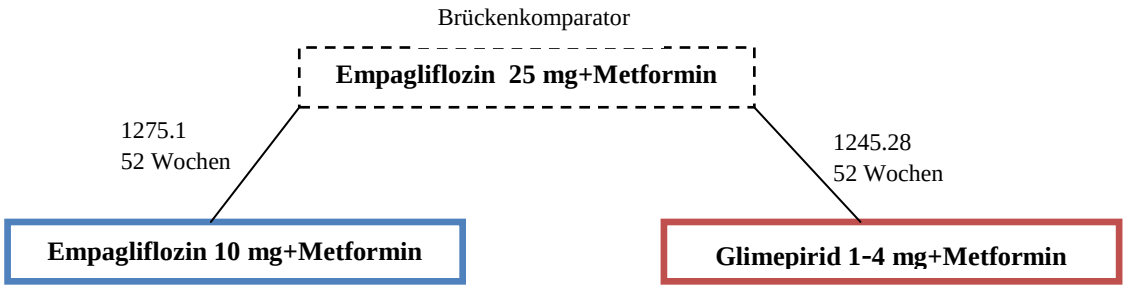
Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg+Metformin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff+Metformin liegt die direkt vergleichende Studie 1245.28 vor. Die Fachinformation von Empagliflozin sieht eine initiale Behandlung mit der Dosierung von 10 mg vor. Eine Erhöhung der Dosierung auf 25 mg *qd* ist für Patienten vorgesehen, die Empagliflozin 10 mg *qd* vertragen, eine eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine zusätzliche Blutzuckersenkung benötigen (Boehringer Ingelheim 2014g).

Um den Nachweis des Zusatznutzens auch für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskraft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, wurden zusätzlich zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher eingeschlossen (Bucher et al. 1997).

Indirekter Vergleich I

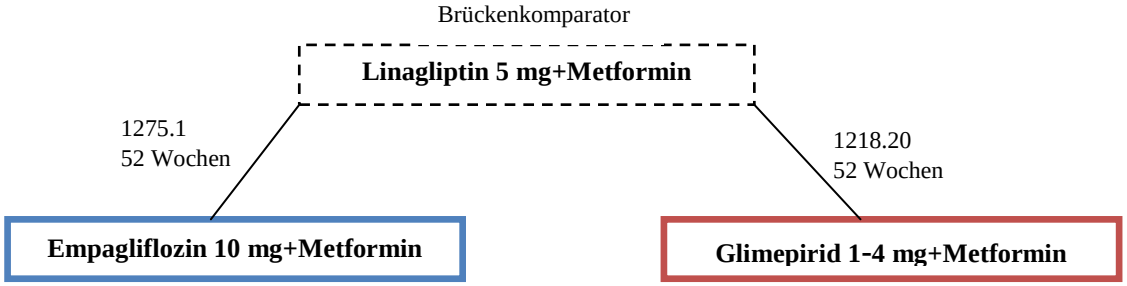
Der indirekte Vergleich I von Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin wurde über die Studien 1275.1 und 1245.28 dargestellt. Die Studie 1275.1 vergleicht Empagliflozin 10 mg+Metformin mit Empagliflozin 25 mg+Metformin über 52 Wochen. Die Studie 1245.28 vergleicht Empagliflozin 25 mg+Metformin mit Glimepirid+Metformin über 104 Wochen. Um eine vergleichbare Studiendauer für den indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurden 52 Wochen Interimsdaten von der Studie 1245.28 verwendet.



Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs I über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin

Indirekter Vergleich II

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



Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs II über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin

Alle für die beiden indirekten Vergleiche verwendeten Studien (1245.28, 1275.1 und 1218.20) stammen aus dem Studienprogramm von Boehringer Ingelheim, wodurch die eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie die Studiendesigns und -durchführungen vergleichbar sind.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Werden nicht vorgelegt.

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

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

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

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[14] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[15] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[16] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[17] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In dieser Bewertung werden der HbA1c-Wert, Gewichtsveränderungen, sowie Blutdruckänderungen als Surrogatendpunkte berücksichtigt. Boehringer Ingelheim erachtet die genannten Endpunkte als direkt patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

HbA1c

In diesem Dossier wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt verwendet. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant (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.

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

Gewichtsveränderung

Im vorliegenden Dossier wird Gewichtsveränderung als ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Des Weiteren wird an dieser Stelle der Endpunkt Gewichtsveränderung in seiner Funktion als patientenrelevanter Surrogatparameter beschrieben. Eine Gewichtsreduktion hat einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, welche patientenrelevante Endpunkte darstellen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Die NVL und die nationale Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des T2DM und einer Verbesserung oder Risikoverminderung bzgl. Komorbiditäten wie

beispielsweise koronarer Herzkrankheit, Osteoarthrose oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann (Bundesärztekammer et al. 2013b; 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. 2013b).

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 wesentlichen 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 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 für Patienten mit T2DM einen Blutdruck von SBP/DBP <140/80 mmHg (Bundesärztekammer et al. 2013b). Die ESH/ESC-Leitlinie von 2013 empfiehlt für Typ-2-Diabetiker eine Blutdruck-senkende Behandlung bei einem SBP ≥ 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. Um den Vorgaben der deutschen Hochdruckliga zu entsprechen, wurden für das vorliegende Dossier Werte von SBP/DBP <140/90 mmHg ausgewertet.

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 4-268: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Quellen
1245.23	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea	(Boehringer Ingelheim 2012; Clinicaltrials.gov 2010, 2014d; EU Clinical Trials Register 2010b; Pharmnet.Bund 2010; WHO ICTRP 2012b, 2012d; Häring et al. 2014)
1245.28	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104 week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment	(Boehringer Ingelheim 2014f; Clinicaltrials.gov 2014c; EU Clinical Trials Register 2010a; WHO ICTRP 2012a¸ Ridderstrale et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014)
1275.1	A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/Linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/Linagliptin 5 mg fixed dose combination tablets compared with the individual components (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, and Linagliptin 5 mg) for 52 weeks in treatment naïve and metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control	(Boehringer Ingelheim 2013d; Clinicaltrials.gov 2014b; EU Clinical Trials Register 2011; WHO ICTRP 2014)
1218.20	A randomised double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once aaily) compared to glimepiride over two years in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	(Boehringer Ingelheim 2012a; Clinicaltrials.gov 2013; EU Clinical Trials Register 2008; WHO ICTRP 2012c¸ Gallwitz et al. 2012)

Tabelle 4-269: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikationen**
1245.23	(Boehringer Ingelheim 2012c)	(Clinicaltrials.gov 2010, 2014d; EU Clinical Trials Register 2010b; Pharmnet.Bund 2010; WHO ICTRP 2012b, 2012d)	(Häring et al. 2014)
1245.28	(Boehringer Ingelheim 2014f)	(Clinicaltrials.gov 2014c; EU Clinical Trials Register 2010a; WHO ICTRP 2012a)	(Ridderstrale et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014)
1275.1	(Boehringer Ingelheim 2013d)	(Clinicaltrials.gov 2014b; EU Clinical Trials Register 2011; WHO ICTRP 2014)	-
1218.20	(Boehringer Ingelheim 2012a)	(Clinicaltrials.gov 2013; EU Clinical Trials Register 2008; WHO ICTRP 2012c)	(Gallwitz et al. 2012)

4.7 Referenzliste

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

1. AbZ-Pharma 2013. *Fachinformation Glimepirid® 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. Andrianesis V. und Doupis J. 2013. *The role of kidney in glucose homeostasis*: *SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment.* Expert Review of Clinical Pharmacology 6 (5), S. 1-21 early online.

3. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014. *Fachinformation Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten*: *April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

4. Barnett A. H., Cradock S., Fisher M., Hall G., Hughes E. und Middleton A. 2010. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes.* International Journal of Clinical Practice 64 (8), S. 1121–1129.

5. Bender R., Schwenke C., Schmoor C. und Hauschke D. 2012. *Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen*: *Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR*. Verfügbar unter: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

6. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1218.20* Document number: U11-1485-03. *Data on file*.

7. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.

8. Boehringer Ingelheim 2012c. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.

9. Boehringer Ingelheim 2013a. *Interims-Studienbericht Studie 1245.28 52 Wochen* Document number: U12-1520-02. *Data on file*.

10. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.

11. Boehringer Ingelheim 2013c. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.

12. Boehringer Ingelheim 2013d. *Studienbericht Studie 1275.1* Document number: U13-2755-01. *Data on file*.

13. Boehringer Ingelheim 2014a. *CTD - Summary of Clinical Safety* Document number: U13-1121-01. *Data on file*.

14. Boehringer Ingelheim 2014b. *Indirekter Vergleich I - 1275.1 vs. 1245.28 über 104 Wochen- Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.

15. Boehringer Ingelheim 2014c. *Indirekter Vergleich I - 1275.1 vs. 1245.28 über 52 Wochen- Datenauszüge aus SAS für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen*. *Data on file*.

16. Boehringer Ingelheim 2014d. *Indirekter Vergleich II - 1275.1 vs. 1218.20 über 104 Wochen- Datenauszüge aus SAS für relevante Endpunkte*. *Data on file*.

17. Boehringer Ingelheim 2014e. *Indirekter Vergleich II - 1275.1 vs. 1218.20 über 52 Wochen- Datenauszüge aus SAS für alle Endpunkte und Subgruppenanalysen*. *Data on file*.

18. Boehringer Ingelheim 2014f. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file*.

19. Boehringer Ingelheim 2014g. *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.

20. Boehringer Ingelheim 2014h. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1218.20 Woche 104* Document number: x12183fg- -adhoc10-81-w104-final. *Data on file*.

21. Boehringer Ingelheim 2014i. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1218.20 Woche 52* Document number: x12183fg- -adhoc10-81-w52-final. *Data on file*.

22. Boehringer Ingelheim 2014j. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.23 (Metformin) Woche 24* Document number: x1245ri01- -07- -study-report-body. *Data on file*.

23. Boehringer Ingelheim 2014k. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.28 Woche 104* Document number: x1245ri01- -06- -study-report-body. *Data on file*.

24. Boehringer Ingelheim 2014l. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1245.28 Woche 52* Document number: x1245ri01- -05- -study-report-body. *Data on file*.

25. Boehringer Ingelheim 2014m. *Zusätzliche Endpunkte und Subgruppenanalysen Studie 1275.1 Woche 52* Document number: x1245ri01- -04- -study-report-body. *Data on file*.

26. 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.

27. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. und Walter S. D. 1997. *The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.

28. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung*: *Version 1*. Verfügbar unter: http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/, abgerufen am: 05.06.2014.

29. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013b. *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.

30. 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.

31. Chow E., Bernjak A., Williams S. et al. 2014. *Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.* Diabetes 63 (5), S. 1738–1747.

32. Clinicaltrials.gov 2010. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257334?term=99050&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

33. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *1218.20; NCT00622284*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00622284, abgerufen am: 21.07.2014.

34. 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.

35. Clinicaltrials.gov 2014b. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients*. *1275.1; NCT01422876*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01422876, abgerufen am: 21.07.2014.

36. Clinicaltrials.gov 2014c. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.28; NCT01167881*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01167881?term=1245.28&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

37. Clinicaltrials.gov 2014d. *Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes*: *1245.23; NCT01159600*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159600?term=1245.23&rank=1, abgerufen am: 21.07.2014.

38. Davis R. E., Morrissey M., Peters J. R., Wittrup-Jensen K., Kennedy-Martin T. und Currie C. J. 2005. *Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes.* Current Medical Research and Opinion 21 (9), S. 1477–1483.

39. 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.

40. DeFronzo R. A., Hompesch M., Kasichayanula S. et al. 2012. *Dapagliflozin reduces renal threshold for glucose excretion in type 2 diabetes.* Diabetologia 55 (Suppl 1), S. 747.

41. 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.

42. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome.* Diabetologia Croatica 2008 (37-4), S. 83–89.

43. EU Clinical Trials Register 2008. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy*: *1218.20; 2007-004585-40*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004585-40/DE, abgerufen am: 19.05.2014.

44. EU Clinical Trials Register 2010a. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment*: *1245.28, 2009-016244-39*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016244-39/NL, abgerufen am: 05.06.2014.

45. EU Clinical Trials Register 2010b. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41, abgerufen am: 10.07.2014.

46. 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 …: 1275.1*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10, abgerufen am: 21.07.2014.

47. 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.

48. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. 2014. *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients.* Journal of Clinical Investigation 124 (2), S. 499–508.

49. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2012. *2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin*: *a randomised, double-blind, non-inferiority trial.* Lancet 380 (9840), S. 475–483.

50. 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*.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, abgerufen am: 05.06.2014.

52. Gerich J. E. 2010. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus*: *therapeutic implications.* Diabetic Medicine 27 (2), S. 136–142.

53. Hach T., Gerich J. E., Salsali A. et al. 2013. *Empagliflozin Improves Glycemic Parameters and Several Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled Data from Four Pivotal Phase III Trials*: *Poster No. 69-LB.* American Diabetes Association, June 2013, Chicago.

54. 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.

55. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'.* Current Pharmaceutical Design 16 (34), S. 3830–3838.

56. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2014. *Empagliflozin as Add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Diabetes Care 2014 (37), S. 1–21.

57. Higgins J. P. und Green S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Verfügbar unter: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDQQFjAB&url=http%3A%2F%2Fxa.yimg.com%2Fkq%2Fgroups%2F18751725%2F96463393%2Fname%2F0470699515.pdf&ei=0NZ8U7TINIWi0QWFtIGACw&usg=AFQjCNH0aJosZfLArBQBhu-VQUIBFbjjkA, abgerufen am: 05.06.2014.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2*: *Abschlussbericht*. *Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

64. 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.

65. 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.

66. 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-U7WcPOyX0AWN5YCAAg&usg=AFQjCNEAQWDC36xseMnb41ySovOEKhs-jQ&sig2=C18Rvxbz7kDOQjCa_qMPkA&bvm=bv.67229260,d.d2k, abgerufen am: 05.06.2014.

67. Johnston S. S., Conner C., Aagren M., Smith D. M., Bouchard J. und Brett J. 2011. *Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes.* Diabetes Care 34 (5), S. 1164–1170.

68. Marrett E., Stargardt T., Mavros P. und Alexander C. M. 2009. *Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications*: *associations with hypoglycaemia and weight gain.* Diabetes, Obesity and Metabolism 11 (12), S. 1138–1144.

69. Marx N. 2003. *Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz*: *Was leisten Glitazone?* Cardiovascular Diabetology 3 (6), S. 40–44.

70. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes.* Thieme Drug Report 2013 (15), S. 4–14.

71. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009a. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*: *Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.* Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.

72. Matthaei S., Gallwitz B., Joost H. G., Kloos C., Schernthaner G. und Thienel F. 2009b. *Diabetes mellitus Typ2 –Therapie mit oralen Antidiabetika.* Diabetologie 4 (2), S. R17-R32.

73. Mehnert H. 2013. *Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz*. Verfügbar unter: http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/article/841868/mehnert-kolumne-hypoglykaemien-foerdern-herzinfarkte-stuerze-demenz.html, abgerufen am: 05.06.2014.

74. Merck 2010. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten*: *Oktober 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

75. Merck Sharp und Dohme 2013. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten*: *Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

76. 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.

77. 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.

78. Ott P., Benke I., Stelzer J., Koehler C. und Hanefeld M. 2009. *„Diabetes in Germany" (DIG)-Studie Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxisfor type 2 diabetes in daily practice.* Deutsche medizinische Wochenzeitschrift 134 (7), S. 291–297.

79. Pharmnet.Bund 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41*. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm, abgerufen am: 05.06.2014.

80. 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*.

81. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. C. 2014. *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial.* The lancet S2213-8587 (14), S. [Epub ahead of print].

82. Ridderstrale M., Svaerd R., Zeller C., Kim G., Woerle H.-J. und Broedl U. C. 2013. *Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control.* Cardiovascular Diabetology 12 (1), S. 129.

83. Rosenwasser R. F., Sultan S., Sutton D., Choksi R. und Epstein B. J. 2013. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes.* Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 2013 (6), S. 453–467.

84. 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.

85. 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.

86. STADApharm 2010. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten*: *März 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

87. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. 2013. *Empagliflozin Improves 24-Hour Blood Pressure Profiles in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) and Hypertension*: *Poster: 2091*. American Diabetes Association, November 2013, Dallas.

88. UCB Pharma 2013. *Fachinformation Vildagliptin Jalra® 50 mg Tabletten*: *Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.05.2014.

89. 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.

90. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., Quesenberry C. P., JR und Selby J. V. 2009. *Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Journal of the American Medical Association 301 (15), S. 1565–1572.

91. WHO ICTRP 2012a. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment*: *1245.28; 2009-016244-39*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL, abgerufen am: 21.07.2014.

92. WHO ICTRP 2012b. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea*: *1245.23; EudraCT2009-016258-41-DE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE, abgerufen am: 21.07.2014.

93. WHO ICTRP 2012c. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy*: *1218.20; EUCTR2007-004585-40*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004585-40-DE, abgerufen am: 30.06.2014.

94. WHO ICTRP 2012d. *Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea*: *99050; NCT01257334*. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01257334, abgerufen am: 09.07.2014.

95. WHO ICTRP 2014. *A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 mg Fixed Dose Combination tablets compared with the individual components linagliptin 5 mg, BI 10773 25 mg, and BI 10773 10 mg) for 52 weeks in treatment naïve and metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control*: *1275.1; EUCTR2011-000383-10-SE*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2011-000383-10-SE, abgerufen am: 21.07.2014.

96. 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.

97. 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.

98. Yan L. L., Daviglus M. L., Liu K. et al. 2006. *Midlife Body Mass Index and Hospitalization and Mortality in Older Age.* Journal of the American Medical Association 295 (2), S. 190–198.

99. Zoungas S., Patel A. A., Chalmers J. P. et al. 2010. *Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death.* The New England Journal of Medicine 363 (15), S. 1410–1418.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-270: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.07.2014
Zeitsegment	1988 bis Woche 27 2014
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 4-271: 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.rn.	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 4-272: 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 4-273: 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

Tabelle 4-274: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche 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 glimepiride/	4647
6	exp glibenclamide/	17676
7	exp glipizide/	4154
8	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	23228
9	(10238-21-8 or 93479-97-1 or 29094-61-9).rn.	20844
10	exp sulfonylurea/	9076
11	exp sulfonylurea derivative/	38805

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
12	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	19267
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	41714
14	exp metformin/	33208
15	metformin*.af.	34441
16	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	29098
17	14 or 15 or 16	34441
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. or double blind*.tw.	1004399
19	4 and 13 and 17 and 18	3848
20	remove duplicates from 19	3755

Tabelle 4-275: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche 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	exp glyburide/	5618
6	exp glipizide/	650
7	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	10553
8	(10238-21-8 or 93479-97-1 or 29094-61-9).rn.	587
9	exp sulfonylurea compounds/	16280
10	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	10140
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	23353
12	exp metformin/	7219
13	metformin*.af.	10957
14	(657-24-9 or 1115-70-4).rn.	0
15	12 or 13 or 14	10957
16	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	622539
17	4 and 11 and 15 and 16	845
18	remove duplicates from 17	825

Tabelle 4-276: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche 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.	39208
4	1 or 2 or 3	39239
5	exp glyburide/	478
6	exp glipizide/	131
7	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	1199
8	exp sulfonylurea compounds/	1246
9	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	1254
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	2059
11	exp metformin/	1402
12	metformin*.af.	2370
13	11 or 12	2370
14	4 and 10 and 13	722
15	remove duplicates from 14	703

Tabelle 4-277: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche 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	(glimepirid* or glyburid* or glibenclamid* or glipizid*).af.	35
3	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).af.	61
4	2 or 3	71
5	metformin*.af.	126
6	1 and 4 and 5	54

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-278: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in ClinicalTrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773) [Intervention] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [Phase]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	08.07.2014
Treffer	29

Tabelle 4-279: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel in EU-CTR

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

Tabelle 4-280: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitel 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 4-281: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

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

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-282: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov

Datenbank	ClinicalTrials.gov
Homepage	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Metformin AND (Glimepiride OR Glipizide OR Glibenclamide OR Sulfonylurea OR Sulphonylurea) [Intervention]] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [Phase]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	19.05.2014
Treffer	195

Tabelle 4-283: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR

Datenbank	EU-CTR
Homepage	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie	Diabetes AND Metformin AND ("Glimepiride" OR "Glipizide" OR "Glibenclamide" OR "Sulfonylurea" OR ”Sulphonylurea”)
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	19.05.2014
Treffer	175

Tabelle 4-284: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie	Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glibenclamide? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glimepiride? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Glipizide? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Sulfonylurea? [Active substance] Diabetes [Medical Condition] AND Metformin AND ?Sulphonylurea? [Active substance]
Filter	Phase II, III, IV
Recherche vom	19.05.2014
Treffer	(0+3+1+0+1)=5

Tabelle 4-285: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Datenbank	WHO ICTRP
Homepage	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Glibenclamide AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND Glimepiride AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND Glipizide AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND sulfonylurea AND Metformin [Intervention] Diabetes [Condition] AND sulphonylurea AND Metformin [Intervention]
Filter	ALL [Recruitment status]
Recherche vom	19.05.2014
Treffer	26+79+11+17+8=141

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen, da alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen wurden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. Abbasi F., Kamath V., Rizvi, A. A., Carantoni M., Chen, Y. D. und Reaven, G. M. 1997. *Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue.* Diabetes care 20, S.1863-9.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

2. Armstrong M., Falahati A., Houlihan, D. D. et al. 2010. *Effects of two years of liraglutide treatment on fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: Analysis of the liraglutide effect and action in diabetes-2 extension trial.* Gut 59, S.A1-A2.

   Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.

3. Bagg W., Plank, L. D., Gamble G., Drury, P. L., Sharpe N. und Braatvedt, G. D. 2001. *The effects of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes.* Diabetes, Obesity & Metabolism 3 (6), S.410–416.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

4. Bagg W., Whalley, G. A., Gamble G., Drury, P. L., Sharpe N. und Braatvedt, G. D. 2001. *Effects of improved glycaemic control on endothelial function in patients with type 2 diabetes.* Internal medicine journal 31, S.322-8.

   Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

5. Barnett A., Huisman H., Jones R., Eynatten M. von, Patel S. und Woerle, H. J. 2012. *Efficacy and safety of linagliptin in elderly patients (> 70 years) with type 2 diabetes.* Diabetes 61, S.A260-A261.

   Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

6. Barnett, A. H., Huisman H., Jones R., Eynatten M. von, Patel S. und Woerle, H. J. 2013. *Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* The Lancet 382, S.1413-1423.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

7. Bauman, W. A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen, A. M. und Herbert V. 2000. *Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin.* Diabetes care 23, S.1227-31.

   Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

8. Bays H. 2011. *Colesevelam hydrochloride added to background metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis from 3 clinical studies.* Endocrine Practice 17, S.933-938.

   Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

9. Bermudez-Pirela, V. J., Cano C., Medina, M. T. et al. 2007. *Metformin plus low-dose glimeperide significantly improves Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA(IR)) and beta-cell function (HOMA(beta-cell)) without hyperinsulinemia in*

patients with type 2 diabetes mellitus. American journal of therapeutics 14, S.194-202.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

10. Berne C. und Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study, Group 2005. *A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin.* Diabetic medicine 22, S.612-8.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

11. Beysen C., Murphy, E. J., Deines K. et al. 2012. *Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study.* Diabetologia 55, S.432-42.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

12. Blonde L., Joyal S., Henry D. und Howlett H. 2004. *Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy.* International journal of clinical practice 58, S.820-6.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

13. Blonde L., Klein, E. J., Han J. et al. 2006. *Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes.* Diabetes, obesity & metabolism 8, S.436-47.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

14. Blonde L., Rosenstock J., Mooradian, A. D., Piper, B. A. und Henry D. 2002. *Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy.* Diabetes, obesity & metabolism 4, S.368-75.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

15. Bokhari, S. U., Gopal, U. M. und Duckworth, W. C. 2003. *Beneficial effects of a glyburide/metformin combination preparation in type 2 diabetes mellitus.* American journal of the medical sciences 325, S.66-9.

    Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

16. Burant, C. F., Viswanathan P., Marcinak J. et al. 2012. *TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 379, S.1403-11.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

17. Cefalu, W. T., Schneider, D. J., Carlson, H. E. et al. 2002. *Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2*

diabetic subjects. Diabetes care 25, S.2123-8.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

18. Chan, J. C. N., Tomlinson B., Critchley J., Cockram, C. S. und Walden, R. J. 1992. *Metabolic and haemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [abstract]*. British journal of clinical pharmacology 34, S.442P-3P.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

19. Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L. und Halimi S. 2001. *Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients.* Diabetic medicine 18, S.828-34.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

20. Chen X. 2005. *Effect of exercise therapy on the insulin level, blood pressure and blood lipid in type 2 diabetic patients. [Chinese]*. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 9, S.168-9.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

21. Chen, L. L., Liao, Y. F., Zeng, T. S., Yu F., Li, H. Q. und Feng Y. 2010. *Effects of metformin plus gliclazide compared with metformin alone on circulating endothelial progenitor cell in type 2 diabetic patients.* Endocrine 38, S.266-75.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

22. Chien, H. H., Chang, C. T., Chu, N. F. et al. 2007. *Effect of glyburide-metformin combination tablet in patients with type 2 diabetes.* Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 70, S.473-80.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

23. Chilton R. 2013. *Linagliptin versus glimepiride add-on for the long-term treatment of Type 2 diabetes mellitus.* Expert Review of Endocrinology and Metabolism 8, S.345-349.

    Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

24. DeFronzo, R. A. und Goodman, A. M. 1995. *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group.* New England journal of medicine 333, S.541-9.

    Ausschlussgrund: Es liegen nicht genügend Informationen vor, um einen indirekten Vergleich zu berechnen.

25. Del Prato S., Taskinen, M. R., Owens D. et al. 2011. *Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and poor glycemic control.* Diabetes 60, S.A293.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

26. Del Prato S., Taskinen, M. R., Owens, D. R. et al. 2013. *Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials.* Journal of diabetes and its complications 27, S.274-9.

    Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

27. Donahue, S. R., Turner, K. C. und Patel S. 2002. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes.* Clinical pharmacokinetics 41, S.1301-9.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

28. Edwards, I. J., Terry, J. G., Bell-Farrow, A. D. und Cefalu, W. T. 2002. *Improved glucose control decreases the interaction of plasma low-density lipoproteins with arterial proteoglycans.* Metabolism: clinical and experimental 51, S.1223-9.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

29. Feinglos M., Dailey G., Cefalu W. et al. 2005. *Effect on glycemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM.* Diabetes research and clinical practice 68, S.167-75.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

30. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. 2009. *Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy.* Diabetes, obesity & metabolism 11, S.157-66.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

31. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al. 2010. *Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes.* Diabetic medicine 27, S.1409-19.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

32. Freeman, M. K. 2011. *Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus.* P and T 36, S.807-812+842.

    Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

33. Gallwitz B., Rosenstock J., Emser A., Eynatten M. von und Woerle, H. J. 2012. *Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of A1C target with no hypoglycemia and no weight gain over 2 years in mildly hyperglycemic*

T2D pts on metformin. Diabetes 61, S.A268.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

34. Gallwitz B., Rosenstock J., Emser A., Eynatten M. von und Woerle, H. J. 2013. *Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA_1c < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years.* International journal of clinical practice 67, S.317-21.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

35. Gallwitz B., Uhlig-Laske B., Bhattacharaya S., Patel S., Dugi, K. A. und Woerle, H. J. 2011. *Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.* Diabetes, Stoffwechsel und Herz 20 (6), S.417-418.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

36. Garber A., Marre M., Blonde L. et al. 2003. *Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin-glibenclamide therapy (Glucovance) in type 2 diabetes.* Diabetes, obesity & metabolism 5, S.171-9.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

37. Garber, A. J., Donovan, D. S., Dandona P., Bruce S. und Park, J. S. 2003. *Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes.* Journal of clinical endocrinology and metabolism 88, S.3598-604.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

38. Gitt, A. K., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Deeg E. und Tschope D. 2013. *Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulfonylurea use on top of metformin in a real world setting - Results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry.* International journal of clinical practice 67, S.1005-1014.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

39. Gitt, A. K., Bramlage P., Schneider S. et al. 2013. *Performance of DPP-4-inhhibitors versus sulfonylureas on top of metformin in a real world setting - Results of 2 years FU of DiaRegis.* European Heart Journal 34, S.1110-1111.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

40. Goldstein, B. J., Pans M. und Rubin, C. J. 2003. *Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea.* Clinical therapeutics 25, S.890-903.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

41. Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E. und Grupo para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus con, Combinaciones 2004. *[Efficacy and safety of glimepiride plus metformin in a single presentation, as combined therapy, in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to glibenclamide, as monotherapy]*. Revista de Investigacion Clinica 56, S.327-33.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

42. Gregorio F., Ambrosi F., Capodicasa E., Manfrini S., Testa I. und Filipponi P. 1994. *Metformin-sulphonylurea combination therapy: the influence of regional adiposity on biguanide-induced haemostatic improvement. Balance in type II diabetic patients.* Annals of Experimental and Clinical Medicine 2, S.136-45.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

43. Gulias-Herrero A., Aguilar-Salinas, C. A., Gomez-Perez, F. J. und Rull, J. A. 2003. *The combination metformin/glyburide exerts its hypoglycemic effect mainly by increasing insulin secretion: a controlled, randomized, double-blind, crossover study.* Diabetes, nutrition & metabolism 16, S.268-76.

    Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

44. Gupta M., Braga, M. B. und Verma S. 2008. *A randomized, controlled trial of the effects of rosiglitazone on adipokines, and inflammatory and fibrinolytic markers in diabetic patients: study design and protocol.* Canadian journal of cardiology 24, S.e65-9.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

45. Haring, H. U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2013. *Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Diabetes care 36, S.3396-404.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

46. Hermann, L. S., Bitzen, P. O., Kjellstrom T., Lindgarde F. und Schersten B. 1991. *Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Diabete et Metabolisme 17, S.201-8.

    Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

47. Hermann, L. S., Bitzen, P. O., Kjellstrom T., Lindgarde F. und Schersten B. 1991. *Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Diabete & metabolisme 17, S.201-8.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

48. Hermann, L. S., Lindberg G., Lindblad U. und Melander A. 2002. *Efficacy, effectiveness and safety of sulphonylurea-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes.* Diabetes, obesity & metabolism 4, S.296-304.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

49. Hermann, L. S., Ranstam J., Vaaler S. und Melander A. 1999. *Effects of antihyperglycaemic therapies on proinsulin and relation between proinsulin and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes.* Diabetes, obesity & metabolism 1, S.227-32.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

50. Hermann, L. S., Schersten B. und Melander A. 1994. *Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination.* Diabetic medicine 11, S.953-60.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

51. Hong J., Zhang Y., Lai S. und Ning G. 2014. *Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes care 2013;36:1304-1311.* Diabetes care 37, S.e21.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

52. Jackson, W. P. und Vinik, A. I. 1969. *Preliminary trial of a powerful new sulphonylurea in maturity-onset diabetes--HB419 (glibenclamide).* South African medical journal 43, S.1002-4.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

53. Javaid A., Hasan R., Zaib A. und Mansoor S. 2007. *A comparative study of the effects of hypoglycemic agents on serum electrolytes in the diabetic patients.* Pakistan journal of pharmaceutical sciences 20, S.67-71.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

54. Jendle J., Nauck, M. A., Matthews, D. R. et al. 2009. *Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue.* Diabetes, Obesity and Metabolism 11, S.1163-1172.

Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.

55. Johansen, O. E., Boehm, B. O., Grill V. et al. 2014. *C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study.* Diabetes care 37, S.e11-e12.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

56. Khan M., Xu Y., Edwards G., Urquhart R. und Mariz S. 2004. *Effects of pioglitazone on the components of diabetic dyslipidaemia: results of double-blind, multicentre, randomised studies.* International journal of clinical practice 58, S.907-12.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

57. Kim, H. S., Kim, D. M., Cha, B. S. et al. 2011. *Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination versus metformin uptration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin monotherapy, a randomized, multicenter, parallel-group, open study in Korea.* Diabetes 60, S.A605.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

58. Lester, J. W. und Fernandes, A. W. 2005. *Pioglitazone in a subgroup of patients with type 2 diabetes meeting the criteria for metabolic syndrome.* International journal of clinical practice 59, S.134-42.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

59. Li P., Chen W., Li L. et al. 2011. *Glyburide/metformin therapy for patients with type 2 diabets-a multi-center, randomized double-masked study. [Chinese]*. Chinese Pharmaceutical Journal 46, S.1362-5.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

60. Marre M., Howlett H., Lehert P. und Allavoine T. 2002. *Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin.* Diabetic medicine 19, S.673-80.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

61. Matthews D., Jendle J., Nauck M. et al. 2009. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, reduces fat percentage and visceral and subcutaneous adipose tissue compared with glimepiride when added to metformin in subjects with Type 2 diabetes.* Diabetic medicine 26, S.21-22.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

62. Mitry M., Pfutzner A. und Forst T. 2013. *Linagliptin improves beta cell function and vascular biomarkers in patients with type 2 diabetes.* Diabetes 62, S.A290.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

63. Monami M., Lamanna C., Marchionni N. und Mannucci E. 2008. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Research & Clinical Practice 79, S.196-203.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

64. Nathan, D. M., Buse, J. B., Kahn, S. E. et al. 2013. *Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE).* Diabetes care 36, S.2254-61.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

65. Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al. 2009. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes.* Diabetes care 32, S.84-90.

Ausschlussgrund: Es liegt seitens Empagliflozin keine Studie mit vergleichbarer Studiendauer vor, über die ein Vergleich mit dem Brückenkomparator Metformin+Placebo möglich wäre.

66. Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al. 2013. *Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study.* Diabetes, obesity & metabolism 15, S.204-12.

Ausschlussgrund: Es liegt seitens Empagliflozin keine Studie mit vergleichbarer Studiendauer vor, über die ein Vergleich mit dem Brückenkomparator Metformin+Placebo möglich wäre.

67. Nauck M., Hermansen K., Frid A. et al. 2009. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, in type 2 diabetes provides similar glycaemic control with reduced body weight compared with glimepiride when added to metformin.* Journal of Diabetes 1, S.A21.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

68. Nauck, M. A., Del Prato S., Meier, J. J. et al. 2011. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial.* Diabetes care 34, S.2015-2022.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

69. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. 2008. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* New England journal of medicine 358, S.2560-2572.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

70. Ritzmann P. 1999. *[Controversial aspects regarding metformin in type 2 diabetic patient: reduction of late complications in early, single drug administration; increased risk of death in later administration in combination with sulfonylurea compounds]*. Praxis 88, S.1330-1.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

71. Tosi F., Muggeo M., Brun E. et al. 2003. *Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study.* Metabolism: clinical and experimental 52, S.862-7.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

72. Uhlig-Laske B., Ring A., Graefe-Mody U. et al. 2009. *Linagliptin, a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in patients with inadequately controlled type 2 diabetes despite metformin therapy.* Diabetes 58.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

73. Ushakova O., Sokolovskaya V., Morozova A. et al. 2007. *Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in russia.* Clinical therapeutics 29, S.2374-84.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

74. Vel S., Frid A., Hermansen K., Kolotkin, R. L., Hammer M. und Zdravokovic M. 2009. *Evaluation of patient-reported outcomes in subjects with Type 2 diabetes treated with the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride, both as addon to metformin.* Diabetic medicine 26, S.145-146.

Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.

75. Weiss, S. R., Cheng, S. L., Kourides, I. A., Gelfand, R. A., Landschulz, W. H. und Inhaled Insulin Phase, I. I. Study Group 2003. *Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial.* Archives of internal medicine 163, S.2277-82.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

76. Wilding, J. P., Leonsson-Zachrisson M., Wessman C. und Johnsson E. 2013. *Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin.* Diabetes, Obesity & Metabolism 15, S.750-9.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

77. Willey, K. A., Molyneaux, L. M., Overland, J. E. und Yue, D. K. 1992. *The effects of dexfenfluramine on blood glucose control in patients with type 2 diabetes.* Diabetic medicine 9, S.341-3.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

78. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanamo R. und Heikkila M. 1999. *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.* Annals of internal medicine 130, S.389-96.

Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

79. Zoungas S. 2011. *Severe hypoglycemia was associated with increased risk for adverse clinical outcomes in type 2 diabetes.* Annals of internal medicine 154, S.JC2-13.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

Es wurden insgesamt 79 Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen. Die übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 92 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1245.23 und 1245.28 (Abschnitt 4.3.1.1.3) ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien 1245.23 und 1245.28 konnten in acht Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 84 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naÃ¯ve 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.

9. 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.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *12 Weeks Treatement 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim|Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d…* Sponsor ID: 1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2009-016243-20, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: A2 erfüllt.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. PharmNet.Bund 2013. *A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluatethe efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo,administered as oral fixed dose combination with empagliflozin 10 mgor 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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 despit.* Sponsor ID: 1245.20; NCT01177813. Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-IE, abgerufen am: 10.07.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination iin 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.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. 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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Die Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergab 516 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studien 1218.20, 1245.28 und 1275.1 (die Studie 1275.1 wurde nicht in der Studienregisterrecherche identifiziert) (4.3.2.1.1) ausgeschlossen. Die aus den Studienregistereinträgen eingeschlossenen Studien 1245.28 und 1218.20 wurden in vier Registereinträgen, die in Tabelle 4-78 genannt sind, identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 512 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy Study of Alogliptin on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-003; NCT00755846. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755846, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2014. *Study To Understand Efficacy And Safety Of Investigational Agent (PF-04937319) Compared To Approved Agent (Glimepiride) In Patients With Diabetes On Metformin.* Sponsor ID: B1621002; NCT01517373. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517373, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

3. Clinicaltrials.gov 2013. *A Long-term Trial to Compare the Effects of Liraglutide and Sulphonylurea (Glimepiride) Both in Combination With Metformin on Clinical, Endothelial and Image Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: FFC-0001; NCT01593137. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593137, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

4. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: HMR1964A_4002; NCT00360698. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360698, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

5. Clinicaltrials.gov 2012. *ADIponectin and Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Level in Type-2 Diabetes Patients After 12 Weeks of Treatment With GlimepiRide And Metformin Fixed Dose Combination.* Sponsor ID: GLMET_L_04735; NCT01204580. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204580, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

6. Clinicaltrials.gov 2014. *Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: DC2013RENALIS; NCT02106104. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106104, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

7. Clinicaltrials.gov 2013. *A Clinical Trial to Study the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of P2202 in Patients of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: P2202/47/10; NCT01674348. Piramal Enterprises Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674348, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

8. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Versus Insulin Glargine Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1731; NCT00469092. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469092, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: Duplikat.

9. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of Aleglitazar in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Sulfonylurea Alone or Sulfonylurea Plus Metformin Therapy.* Sponsor ID: WC28325; NCT01691989. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691989, abgerufen am: 19.05.2014.

   Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

10. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Safety, Tolerability and Effect on Glycemic Control of Taspoglutide Versus Insulin Glargine in Insulin Naive Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled With Metformin Plus Sulphonylurea.* Sponsor ID:

BC20965; NCT00755287. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755287, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

11. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Vildagliptin Versus Glibenclamide on Glycemia After Exercise in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CLAF237ABR05T; NCT01867502. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867502, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2011. *To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing Baseline Diabetes Therapies.* Sponsor ID: CACZ885I2207; NCT01068860. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068860, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

13. Clinicaltrials.gov 2013. *The Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide as add-on Therapy in Controlling Glycaemia in Adults With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sulphonylurea With or Without Metformin Therapy*. Sponsor ID: NN9068-3951; NCT01618162. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618162, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

14. Clinicaltrials.gov 2011. *JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CRE-2010.523; NCT01269996. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety Comparison of Metformin/Glimepiride Combination Versus Each Compound Alone in New Diagnosed Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: GLIME_R_05809; NCT01459809. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459809, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2014. *A Feasibility Study Looking at the Use of Glibenclamide and metfoRmin Versus stAndard Care in gEstational diabeteS.* Sponsor ID: GRACES; NCT02080377. University of Edinburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080377, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2010. *A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas.* Sponsor ID: CV181-040; NCT00313313. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313313, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride.* Sponsor ID: CLAF237A23152; NCT01233622. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233622, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

19. Clinicaltrials.gov 2012. *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 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159600, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

20. Clinicaltrials.gov 2009. *A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Trial With AMG 108 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 20070212; NCT00661921. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661921, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

21. Clinicaltrials.gov 2009. *Prevention of Instent Renarrowing With Aggressive Glucose Lowering With Pioglitazone in Diabetic Patients.* Sponsor ID: NSHRF #404N-01; NCT00819325. Queen Elizabeth II Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819325, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

22. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy.* Sponsor ID: LANTUL06638; NCT02027753. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027753, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

23. Clinicaltrials.gov 2014. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026).* Sponsor ID: MK-3102-026; NCT01841697. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

24. Clinicaltrials.gov 2011. *Endothelial Disfunction Treatment With Glimepiride/Metformin Combination (Glimetal) in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: PET-GLI01; NCT01429818. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429818, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

25. Clinicaltrials.gov 2009. *Comparison of the Efficacy and Safety Between Pioglitazone and Placebo Added to Combination Therapy in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: HR-96-61; NCT00991055. National Cheng-Kung University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991055, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

26. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine Injection Treatment in Place of Thiazolidinedione (TZD), Sulfonylurea, or Metformin in Triple Agent Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Adult Subjects With Unsatisfactory Control.* Sponsor ID: HOE901_4052; NCT00283049. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283049, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

27. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemia in Diabetic Elders Trial.* Sponsor ID: NA_00052707; NCT02029846. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029846, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

28. Clinicaltrials.gov 2010. *An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 2004_049; NCT00094770. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

29. Clinicaltrials.gov 2011. *A Research Study to Assess the Mechanism By Which Glucovance, Metformin, and Glyburide Work To Control Glucose Levels In Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CV138-062; NCT00035568. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035568, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

30. Clinicaltrials.gov 2011. *A Research Study to Determine the Safety and Efficacy of Glucovance Compared to Metformin and Glyburide in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CV138-059; NCT00035542. Bristol-Myers Squibb

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035542, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

31. Clinicaltrials.gov 2012. *Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With Sulfonylurea or Metformin in Participants With Type 2 Diabetes in Japan.* Sponsor ID: SYR-322/OCT-005; NCT01318135. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318135, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

32. Clinicaltrials.gov 2012. *Saxagliptin Triple Oral Therapy.* Sponsor ID: D1680L00006; NCT01128153. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128153, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

33. Clinicaltrials.gov 2012. *Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262).* Sponsor ID: MK-0431-262; NCT01340768. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

34. Clinicaltrials.gov 2008. *BMS-646256 in Obese and Overweight Type 2 Diabetics.* Sponsor ID: S319.2.002; NCT00541567. Solvay Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541567, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

35. Clinicaltrials.gov 2013. *Glyburide and Metformin for Gestational Diabetes Mellitus (GDM).* Sponsor ID: 820; NCT01329016. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329016, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

36. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Twice Daily With Two Different Initial Dosage Split Regimens in Subjects With Type 2 Diabetes An Extension to Trial BIASP-3756.* Sponsor ID: BIASP-3883; NCT01278160. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278160, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

37. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin.* Sponsor ID: JDC/SITA/021/2011; NCT01341717. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

38. 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: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

39. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1540; NCT00427154. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427154, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

40. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Inhaled Insulin Compared to Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1787; NCT00469586. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469586, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

41. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: D1690C00005; NCT00680745. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

42. Clinicaltrials.gov 2011. *Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) on Background Therapy With Glimepiride With or Without Metformin.* Sponsor ID: DUT-MD-303; NCT00947557. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947557, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

43. Clinicaltrials.gov 2012. *Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea.* Sponsor ID: 09MMHIS047; NCT01195090. Sung-Chen Liu (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

44. Clinicaltrials.gov 2011. *Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment.* Sponsor ID: HOE901_4022; NCT00046462. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046462, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

45. Clinicaltrials.gov 2011. *Glimepiride vs Metformin as Monotherapy in Pediatric Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HOE490_4038; NCT00353691. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353691, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

46. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine [rDNA Origin] Injection vs Pioglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin.* Sponsor ID: HOE901_4020; NCT00384215. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384215, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

47. Clinicaltrials.gov 2011. *Insulin Glargine v Rosiglitazone as add-on Therapy in Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Therapy.* Sponsor ID: HOE901_4014; NCT00358124. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358124, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

48. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Sulphonylurea Both in Combination With Metformin During Ramadan in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3987; NCT01917656. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917656, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

49. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024).* Sponsor ID: 3102-024; NCT01755156. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755156, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

50. Clinicaltrials.gov 2009. *24-Hour Glycemia Rosiglitazone Versus Glimepiride In Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 104988; NCT00318656. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318656, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

51. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: ikfe-Lina-002; NCT01547104. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547104, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

52. Clinicaltrials.gov 2014. *Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin.* Sponsor ID: CLAF237AFR07; NCT01871558. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

53. Clinicaltrials.gov 2013. *Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1245.52; NCT01368081. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

54. Clinicaltrials.gov 2010. *Study Comparing Muraglitazar With Glimepiride in Type 2 Diabetics Who Are Not Controlled With Metformin Alone.* Sponsor ID: CV168-048; NCT00095030. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095030, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

55. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Inadequate Glycemic Control (MK-3102-011 AM2).* Sponsor ID: MK-3102-011; NCT01717313. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717313, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

56. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea.* Sponsor ID: D1693C00005; NCT01392677. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

57. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Pioglitazone on High-density Lipoprotein (HDL) Function in Persons With Diabetes.* Sponsor ID: 06-009A; NCT01156597. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156597,

abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

58. Clinicaltrials.gov 2013. *Diabetes Study With Rosiglitazone Monotherapy Versus Metformin Or Glyburide/Glibenclamide.* Sponsor ID: 49653/048; NCT00279045. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279045, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

59. Clinicaltrials.gov 2010. *Effects of Acarbose Versus Glibenclamide on MAGE and Oxidative Stress in Patients With Type 2 DM.* Sponsor ID: IRB951004/C06211; NCT00417729. John H. Stroger Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417729, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

60. Clinicaltrials.gov 2011. *Efficacy and Safety of Pioglitazone in Treating Subjects With Vascular Complications Associated With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: IT-PIO-109; NCT00770835. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770835, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

61. Clinicaltrials.gov 2014. *Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035).* Sponsor ID: 0431-035; NCT00106704. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

62. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202 AM2).* Sponsor ID: 0431A-202; NCT00993187. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

63. Clinicaltrials.gov 2013. *A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate.* Sponsor ID: 1218.50; NCT00740051. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740051, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

64. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1218.18; NCT00602472. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602472, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

65. Clinicaltrials.gov 2014. *Comprehensive Add on Study in Japan.* Sponsor ID: 1218.78; NCT01204294. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204294, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

66. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1697; NCT00331851. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331851, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

67. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes.* Sponsor ID: 1218.6; NCT00309608. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309608, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

68. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 1218.63; NCT01084005. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084005, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

69. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253).* Sponsor ID: 0431-253; NCT01590771. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

70. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313 AM1).* Sponsor ID: 0431-313; NCT01709305. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

71. Clinicaltrials.gov 2009. *A Glycemic Control Evaluation of Glimepiride Versus Rimonabant on Top of Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: EFC10007; NCT00449605. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449605, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

72. Clinicaltrials.gov 2013. *The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and SUlphonylurea).* Sponsor ID: CR017005; NCT01106625. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106625, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

73. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety, Tolerability, and Efficacy of ISIS-PTP1BRx in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ISIS 404173-CS2; NCT01918865. Isis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918865, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

74. Clinicaltrials.gov 2013. *Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-052; NCT00350779. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

75. Clinicaltrials.gov 2012. *Study of Metabolic and Haemodynamic Effects of Metformin and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: SILVAMER; NCT01509001. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509001, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

76. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016 AM2).* Sponsor ID: 3102-016; NCT01682759. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682759, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

77. Clinicaltrials.gov 2014. *Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Combination Therapy With Glimepiride and Metformin (MK-3102-022 AM4).* Sponsor ID: MK-3102-022; NCT01704261. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704261, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

78. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin.* Sponsor ID: SNUBH_ENDO3; NCT01099137. Seoul National University Bundang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

79. Clinicaltrials.gov 2013. *The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial).* Sponsor ID: CR017185; NCT01137812. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

80. Clinicaltrials.gov 2010. *Efficacy of Pioglitazone/Metformin Combination Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia.* Sponsor ID: ATS K024; NCT00770653. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770653, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

81. Clinicaltrials.gov 2013. *RECORD Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes.* Sponsor ID: BRL-049653/231; NCT00379769. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379769, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

82. Clinicaltrials.gov 2014. *GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Sulfonylurea.* Sponsor ID: EFC6015; NCT00713830. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713830, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

83. Clinicaltrials.gov 2014. *A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).* Sponsor ID: 14842; NCT02072096. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

84. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus for Whom Metformin is Inappropriate (MK-3102-027).* Sponsor ID: MK-3102-027; NCT01863667. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863667, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

85. Clinicaltrials.gov 2014. *Gestational Diabetes Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?* Sponsor ID: 08-057; NCT01215331. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215331, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

86. Clinicaltrials.gov 2014. *CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride.* Sponsor ID: CR016480; NCT00968812. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968812, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

87. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_01051; NCT00347100. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347100, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

88. Clinicaltrials.gov 2009. *Opposing Step-by-step Insulin Reinforcement to Intensified Strategy.* Sponsor ID: HMR1964A_3506; NCT00174642. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174642, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

89. Clinicaltrials.gov 2011. *Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone.* Sponsor ID: DUT-MD-403; NCT01089790. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

90. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study of Taspoglutide Versus Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BC21893; NCT00909597. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909597, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

91. Clinicaltrials.gov 2011. *Lantus Versus Humalog Mix as add-on Therapy in Type Diabetes Patients Failing Sulfonylurea and Metformin Combination Treatment.* Sponsor ID: HOE901_4021; NCT01336751. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336751, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

92. Clinicaltrials.gov 2011. *Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia.* Sponsor ID: IRB-10-182; NCT01267448. John H. Stroger Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267448, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

93. Clinicaltrials.gov 2013. *Avandia™ + Amaryl™ or Avandamet™ Compared With Metformin (AVALANCHE™ Study).* Sponsor ID: AVM103436; NCT00131664. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131664, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

94. Clinicaltrials.gov 2009. *AVANDAMET Versus Metformin And Sulphonylurea In People With Poorly Controlled Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: AVM100264; NCT00359112. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359112, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

95. Clinicaltrials.gov 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1564; NCT00619697. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619697, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

96. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-803; NCT00701090. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

97. Clinicaltrials.gov 2010. *Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea.* Sponsor ID: 07-06-002; NCT00686634. Charles Drew University of Medicine and Science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

98. Clinicaltrials.gov 2011. *DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: IT 345461; NCT01472432. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432, abgerufen am:

19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

99. Clinicaltrials.gov 2014. *Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005).* Sponsor ID: 8835-005; NCT02099110. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

100. Clinicaltrials.gov 2014. *INSPIRE Diabetes Study Basal Bolus Insulin as Primary Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 16037; NCT01087567. Ohio University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087567, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

101. Clinicaltrials.gov 2012. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study).* Sponsor ID: LANTU_L_02193; NCT00562172. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562172, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

102. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Exenatide Once Weekly and Once-Daily Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin Alone or in Combination With Sulfonylurea (DURATION - 3).* Sponsor ID: H8O-MC-GWBR (DURATION - 3); NCT00641056. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641056, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

103. Clinicaltrials.gov 2013. *Vildagliptin Compared to Gliclazide as Dual Therapy With Metformin in Muslim Patients With Type 2 Diabetes Fasting During Ramadan.* Sponsor ID: CLAF237A2411; NCT01758380. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758380, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: Duplikat.

104. Clinicaltrials.gov 2014. *Effect of Liraglutide as add-on to Metformin Compared to Either Liraglutide or Metformin Alone, or to a Combination of Metformin and a SU Agent in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1499; NCT01511172. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511172, abgerufen am: 19.05.2014.

    Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

105. Clinicaltrials.gov 2010. *Effect of Oral Combination Therapy in a Single Dosage Form in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: DMGlime-04; NCT00941161. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941161, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

106. Clinicaltrials.gov 2013. *Exenatide Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWBE; NCT00359762. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359762, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

107. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 13439; NCT01648582. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

108. Clinicaltrials.gov 2014. *Placebo Controlled Metformin and Sulfonylurea Combination Study in Patients With Type 2 Diabetes (0767-025)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0767-025; NCT00543751. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543751, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

109. Clinicaltrials.gov 2014. *Oral Antidiabetic Agents in Pregnancy.* Sponsor ID: OAGM-001; NCT02091336. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091336, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

110. Clinicaltrials.gov 2008. *Evaluate the Role of Adding Amaryl to Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Unresponsive to Maximum Dose Metformin & Thiazolidinedione.* Sponsor ID: HOE490/4033; NCT00044447. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044447, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

111. Clinicaltrials.gov 2010. *A Placebo Controlled Safety and Efficacy Study of INT131 Besylate in Type 2 Diabetes, With an Active Comparator.* Sponsor ID: INT131-007; NCT00631007. InteKrin Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631007, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

112. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparing Exenatide and Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Patients for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAO; NCT00099619. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099619, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

113. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of AC2993 Compared With Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Also Using Combination Therapy With Sulfonylurea and Metformin.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAA; NCT00082381. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082381, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

114. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide Versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDL; NCT01003184. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003184, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

115. Clinicaltrials.gov 2013. *Evaluation of the Effect on Glucose Control and Safety of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin, Sulfonylurea, or Metformin and Sulfonylurea Combination.* Sponsor ID: 2993-117; NCT00044668. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044668, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

116. Clinicaltrials.gov 2013. *Evaluation of the Effect on Glucose Control of AC2993 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 2993-115; NCT00035984. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035984, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

117. Clinicaltrials.gov 2013. *Exenatide Compared With Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart in Patients With Type 2 Diabetes Using Sulfonylurea and Metformin.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAD; NCT00082407. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082407, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

118. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylureas and Metformin.* Sponsor ID: H8O-MC-GWBA; NCT00324363. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324363, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

119. Clinicaltrials.gov 2014. *Liraglutide and Heart Failure in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 20110204; NCT01425580. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425580, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

120. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006).* Sponsor ID: MK-8835-006; NCT02036515. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

121. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Liraglutide or Exenatide Added to an Ongoing Treatment on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1797; NCT00518882. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518882, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

122. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Liraglutide or Glimepiride Added to Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1796; NCT00614120. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614120, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

123. Clinicaltrials.gov 2012. *Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment.* Sponsor ID: BIASP-3756; NCT01123980. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123980, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

124. Clinicaltrials.gov 2010. *Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED).* Sponsor ID: 2006_411; NCT00086515. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

125. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT).* Sponsor ID: 465; NCT00032487. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032487, abgerufen am:

19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

126. Clinicaltrials.gov 2012. *52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period.* Sponsor ID: D1680C00001; NCT00575588. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575588, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

127. Clinicaltrials.gov 2010. *Rosiglitazone-Metformin Combination Versus Metformin-Sulfonylurea Combination On Beta-Cell Function In Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 101765; NCT00367055. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367055, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

128. Clinicaltrials.gov 2012. *Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents.Intervention Trial.* Sponsor ID: FARM6T9CET; NCT00700856. Societa' Italiana di Diabetologia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700856, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

129. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Gemigliptin 50mg qd Added in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Glimepiride and Metformin.* Sponsor ID: LG-DPCL010; NCT01990469. LG Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990469, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

130. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 112757; NCT00839527. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839527, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

131. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 112753; NCT00838903. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

132. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).* Sponsor ID: 8835-007; NCT02033889. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889,

abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

133. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 15286; NCT02111096. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

134. Clinicaltrials.gov 2012. *Compare the Compliance of Patients Treated With Once-daily (od) or Twice-daily (Bid) Glimepiride and Metformin Fixed Combination Therapy.* Sponsor ID: HANDOK2009.02; NCT01444248. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444248, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

135. Clinicaltrials.gov 2012. *Galvus on Met Phase 4 Study Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Early Combination of Vildagliptin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: CLAF237AKR03T; NCT00975065. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975065, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

136. Clinicaltrials.gov 2013. *Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-128; NCT00885352. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

137. Clinicaltrials.gov 2013. *Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263).* Sponsor ID: 0431-263; NCT01131182. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

138. Clinicaltrials.gov 2010. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; NCT01206712. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206712, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

139. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Biphasic Insulin Aspart 70/30 vs. Exenatide in Type 2 Diabetes Patients Not Reaching Blood Glucose Targets on Metformin and a Sulfonylurea.* Sponsor ID: BIASP-1714; NCT00313001. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313001, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

140. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Compare Taspoglutide and Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy.* Sponsor ID: ZC22565; NCT01051011. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051011, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

141. Clinicaltrials.gov 2014. *A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea.* Sponsor ID: CR018541; NCT01381900. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381900, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

142. Clinicaltrials.gov 2013. *A Trial Comparing Two Therapies Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; NCT00960661. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960661, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

143. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of the Fixed Dose Combination of Glimepiride+Metformin in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled.* Sponsor ID: 3102-015; NCT01699932. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699932, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

144. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Glimepiride as Add on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ITCA 650-CLP-112; NCT01455922. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455922, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

145. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Glimepiride for the Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ITCA 650-CLP-106; NCT01455883. Intarcia Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455883,

abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

146. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2).* Sponsor ID: 11374; NCT01075282. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

147. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656 as Add-on Treatment to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus (TD2M) Patients.* Sponsor ID: D1020C00009; NCT01020123. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020123, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

148. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211 AM1).* Sponsor ID: 0431E-211; NCT01477853. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

149. Clinicaltrials.gov 2012. *A Comparison Between Two Oral Hypoglycemics - Metformin and Glybenclamide for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 0002-11-EMC; NCT01563120. HaEmek Medical Center, Israel (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563120, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

150. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluation of Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin in Chinese Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin.* Sponsor ID: EFC11761; NCT01457911. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457911, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

151. Clinicaltrials.gov 2011. *A Study in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 14090; NCT01408095. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408095, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

152. Clinicaltrials.gov 2011. *Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin).* Sponsor ID: LANTU_L_02670; NCT00708578. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708578, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

153. Clinicaltrials.gov 2014. *MK-3102 Phase III Clinical Trial - Add-on to Oral Antihyperglycemic Agent Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-015 AM1).* Sponsor ID: 3102-015; NCT01697592. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697592, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

154. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of TAK-875 Compared to Glimepiride When Used With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: TAK-875_304; NCT01481116. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481116, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

155. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: D1690C00004; NCT00660907. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

156. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy of Pioglitazone in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Stable Triple Oral Therapy.* Sponsor ID: PG-9999-301-KR; NCT01972724. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972724, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

157. Clinicaltrials.gov 2014. *Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA).* Sponsor ID: 0398 / 201200242278; NCT02043054. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

158. Clinicaltrials.gov 2011. *Study on the Prognosis and Effect of Anti-diabetic Drugs on Type-2 Diabetes Mellitus With Coronary Artery Disease.* Sponsor ID: CCEMD002; NCT00513630. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513630, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

159. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Vildagliptin vs. Glimepiride on Glucose Variability in Metformin Uncontrolled Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CLAF237AIN03; NCT01910441. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar

unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910441, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

160. Clinicaltrials.gov 2009. *Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics.* Sponsor ID: HOE901_4027; NCT00783744. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783744, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

161. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: SYR-322_305; NCT00856284. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856284, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

162. Clinicaltrials.gov 2013. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy*. Sponsor ID: KIIT-KMC-0701; NCT00474838. Kyunghee University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474838, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

163. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266 AM1).* Sponsor ID: 0431D-266; NCT01678820. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

164. Clinicaltrials.gov 2013. *To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together*. Sponsor ID: NN2211-1572; NCT00318461. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318461, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

165. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy*. Sponsor ID: ikfe-Vilda-001; NCT01565096. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565096, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

166. Clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy/Safety Study of AmarylÂ®M 1/500 mg Twice Daily Versus AmarylÂ® 4 mg Both in Combination With LantusÂ® in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HANDOK2008.10; NCT00913367. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913367, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

167. Clinicaltrials.gov 2013. *Study Comparing Efficacy and Safety of Amaryl M and Metformin Uptitraion to Type 2 DM.* Sponsor ID: GLIME_L_02861; NCT00612144. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612144, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

168. Clinicaltrials.gov 2014. *Effectiveness and Safety of Adding Compound Preparation of Pioglitazone and Metformin for Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: Tongji201202; NCT02099838. Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099838, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

169. Clinicaltrials.gov 2012. *Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN304-3511; NCT00789191. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

170. 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 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

171. Clinicaltrials.gov 2012. *Observational Study to Assess Glycosylated Hemoglobin Changes After 6 Months of Treatment With Pioglitazone.* Sponsor ID: H6E-CP-GLAR; NCT00449553. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449553, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

172. Clinicaltrials.gov 2012. *Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function.* Sponsor ID: 01-00-TL-OPI-506; NCT00494312. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494312, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

173. Clinicaltrials.gov 2013. *Effects of Gemigliptin Versus Sitagliptin or Glimepiride With Metformin on MAGE in Patients With Type 2 DM.* Sponsor ID: LG-DPCL012; NCT01890629. LG Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

174. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229).* Sponsor ID: 0431-229; NCT01076075. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

175. Clinicaltrials.gov 2013. *Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin.* Sponsor ID: D1680L00002; NCT01006603. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006603, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

176. Clinicaltrials.gov 2011. *Initiation and Titration of Amaryl.* Sponsor ID: GLMET_L_04718; NCT01144728. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144728, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

177. Clinicaltrials.gov 2014. *MK-8835/PF-04971729 vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002).* Sponsor ID: MK8835-002; NCT01999218. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

178. Clinicaltrials.gov 2008. *Bedtime Insulins and Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: DGMM-01/2006; NCT00641407. Second University of Naples (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641407, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

179. Clinicaltrials.gov 2013. *Effect of Vildagliptin vs. Glibenclamide on Circulating Endothelial Progenitor Cell Number Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: DPP-IVEPC; NCT01822548. AZIENDA OSPEDALIERA DI PARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822548, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

180. Clinicaltrials.gov 2008. *Demonstrate Exubera Works As Well As Avandia When Added To Sulfonylurea + Metformin In Controlling Glucose.* Sponsor ID: A2171017; NCT00150410. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150410, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

181. Clinicaltrials.gov 2009. *Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress.* Sponsor ID: KCMC08MI081; NCT00699322. The Catholic University of Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

182. Clinicaltrials.gov 2007. *Phase III Study for Glimepiride + Metformin Hydrochloride (Amaryl M) Slow Release (SR).* Sponsor ID: GLIME_L_01019; NCT00437554. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437554, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

183. Clinicaltrials.gov 2012. *Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CLAF237A2308; NCT00106340. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106340, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

184. Clinicaltrials.gov 2014. *Glycemic Excursions in Type 2 Diabetic Patients With Vildagliptin and Metformin Versus Vildagliptin and Glimepiride.* Sponsor ID: CLAF237ACO01; NCT02007278. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007278, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

185. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3625; NCT02128932. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128932, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

186. Clinicaltrials.gov 2011. *A Study of LY2599506 (Oral Agent Medication Glucokinase Activator 1) in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 13272; NCT01029795. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029795, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

187. Clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled by Metformin.* Sponsor ID: EFC11321; NCT01169779. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169779, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

188. Clinicaltrials.gov 2014. *Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403).* Sponsor ID: 0431-403; NCT01296412. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

189. Clinicaltrials.gov 2011. *Comparative Study of HOE490 O (Glimepiride and Metformin) Compared With Placebo on Top of Glimepiride.* Sponsor ID: EFC10846; NCT00924573. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924573, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

190. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluation of Food Effect on the Pharmacokinetics of Sustained Release Metformin in Healthy Indian Volunteers.* Sponsor ID: 116519; NCT01561976. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561976, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

191. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy Study of JTT-130 in Obese Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: AT130-G-08-006; NCT00929539. Akros Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929539, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

192. Clinicaltrials.gov 2013. *Safety and Efficacy of BGP-15 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: BGP-15-CLIN-IR04; NCT01069965. N-GENE Research Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069965, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

193. Clinicaltrials.gov 2012. *A Study to Test MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-0941-017)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0941-017; NCT00792935. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792935, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

194. EU Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on a Sulfon…* Sponsor ID: 0431-229; 2010-018318-62. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

195. EU Clinical Trials Register 2009. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes …* Sponsor ID: GLP112754; 2008-007661-24. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007661-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

196. EU Clinical Trials Register 2006. *Ensayo PRIME DT2: Regímenes prandiales-basales de Insulina para mejorar la glucemia post-pandrial en Diabetes Tipo 2.Comparación de dos enfoques con terapia basal y en bolo en pacientes con Diabete…* Sponsor ID: F3Z-MC-IOOX; 2006-002519-28. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002519-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

197. EU Clinical Trials Register 2006. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technos…* Sponsor ID: MKC-TI-103; 2006-002245-36. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002245-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

198. EU Clinical Trials Register 2006. *Estudio DURABLE: Evaluación de la DURAbilidad de la eficacia de insulina Basal frente a insulina Lispro de baja mEzclaDurabilidad de la insulina lispro de baja mezcla (insulina lispro LM) administr…* Sponsor ID: F3Z-US-IOOV; 2005-004963-42. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004963-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

199. EU Clinical Trials Register 2010. *EFFECTS ON INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS OF THE ADDITION OF PIOGLITAZONE AS COMPARED WITH A SULFONYLUREA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS INADEQUATELY CONTROLLED WITH METFORMIN Thiazolidinediones O…* Sponsor ID: FARM6T9CET; 2008-000738-39. Societa' Italiana di Diabetologia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000738-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

200. EU Clinical Trials Register 2012. *Effect of Linagliptin in comparison with Glimepiride as add on to Metformin on postprandial beta cell function, postprandial metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: ikfe-Lina-002; 2012-000179-17. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000179-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

201. EU Clinical Trials Register 2014. *A Feasibility study looking at the use of Glibenclamide and metfoRmin versus stAndard Care in gEstational diabeteS.* Sponsor ID: GRACES; 2013-004706-25. University of Edinburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004706-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

202. EU Clinical Trials Register 2014. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With…* Sponsor ID: MK8835-002; 2013-003582-34. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

203. EU Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit…* Sponsor ID: 28431754DIA3009; 2009-009320-36. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

204. EU Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor…* Sponsor ID: 0431-020; 2004-000312-93. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

205. EU Clinical Trials Register 2012. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Co-Administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Co…* Sponsor ID: MK-0431E-211; 2011-003600-20. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

206. EU Clinical Trials Register 2012. *A trial comparing the efficacy and safety of two different titration algorithms for insulin degludec/insulin aspart in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with insulin glargine.* Sponsor ID: NN5401-3941; 2012-000373-23. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000373-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

207. EU Clinical Trials Register 2008. *Superioridad de insulina glargina Lantus frente a NPH: "Tratar hasta alcanzar la Normoglucemia". Comparación del efecto de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus de t…* Sponsor ID: LANTU_C_02762; 2007-006640-22. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006640-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

208. EU Clinical Trials Register 2009. *A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN5401-3590; 2009-011271-78. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

209. EU Clinical Trials Register 2006. *STUDY OF PITAVASTATIN 4 MG vs. ATORVASTATIN 20 MG (FOLLOWING UP-TITRATION) IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPIDEMIA.* Sponsor ID: NK-104-305; 2005-001038-34. Kowa Research Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001038-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

210. EU Clinical Trials Register 2009. *A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabe…* Sponsor ID: 0941-017; 2008-005616-40. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005616-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

211. EU Clinical Trials Register 2010. *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (…* Sponsor ID: 1218.63; 2009-015255-25. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015255-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

212. EU Clinical Trials Register 2010. *A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to compare the effect of a subcutaneous canakinumab administration to placebo in patients with Impaired Glucose Tolerance or patie…* Sponsor ID: CACZ885I2207; 2009-016604-23. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016604-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

213. EU Clinical Trials Register 2006. *An evaluation of the safety and effectiveness of combination therapy using the thiazolidinedione pioglitazone alongside insulin in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: RAE04; 2006-001982-41. Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001982-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

214. EU Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc…* Sponsor ID: 0431-024; 2004-002159-16. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

215. EU Clinical Trials Register 2010. *Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device.* Sponsor ID: LAF237A23151; 2010-021236-34. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

216. EU Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with MK-3102 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: MK-3102-018; 2012-002414-39. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002414-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

217. EU Clinical Trials Register 2008. *The effect of Exenatide on satiety, metabolic parameters and regional brain activation in response to nutrient ingestion in Type 2 diabetes.* Sponsor ID: Scope; 2007-005534-36. King's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005534-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

218. EU Clinical Trials Register 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms.* Sponsor ID: NN1250-3846; 2010-022337-29. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

219. EU Clinical Trials Register 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy…* Sponsor ID: CLAF237A2308; NCT00106340. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

220. EU Clinical Trials Register 2012. *Efficacy and safety assessment of two schemes of oral administration of once-daily extended release metformin (metformin XR) in type 2 diabetic patients previously treated with metformin in combina…* Sponsor ID: CL2-05720-005; 2011-006054-82. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006054-82, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

221. EU Clinical Trials Register 2014. *An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQL; 2013-001473-24. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

222. EU Clinical Trials Register 2007. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia.* Sponsor ID: ATS K024 (D-Pio-114); 2006-004455-37. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004455-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

223. EU Clinical Trials Register 2010. *A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, pilot study of 1:1 and 20:1 ratio of formulated GW42003: GW42004 plus GW42003 and GW42004 alone in the treatment of dyslipidaemia in …* Sponsor ID: GWMD1092; 2010-020458-33. GW Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

224. EU Clinical Trials Register 2007. *A 16 week randomised, open labelled, 3-armed, parallel group, treat-to-target trial comparing twice daily (BID) injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix® 30, all in combination with metf…* Sponsor ID: NN5401-1792; 2007-002462-35. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002462-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

225. EU Clinical Trials Register 2012. *A 26-week trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart BID and insulin degludec OD plus insulin aspart in subjects with type 2 Diabetes Mellitus treated with basal insulin…* Sponsor ID: NN5401-3996; 2012-002346-20. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002346-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

226. EU Clinical Trials Register 2012. *A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients…* Sponsor ID: CLAF237A2411; 2011-005499-41. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

227. EU Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 28431754DIA3008; 2009-012140-16. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

228. EU Clinical Trials Register 2009. *Beta Cell Relieving and Cardiovascular Protective Effects of LANTUS Treatment in Type 2 Diabetes Patients – Investigation on Postprandial Excursions of Proinsulin and PAI-1 Levels.* Sponsor ID: SAN-FORST-001; 2009-015993-37. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015993-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

229. EU Clinical Trials Register 2007. *Effect of Exenatide plus Metformin vs. Premixed Human Insulin Aspart plus Metformin on Glycemic Control and Hypoglycemia in Patients with Inadequate Control of Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic …* Sponsor ID: H8O-SB-GWBN(a); 2006-001938-41. Lilly Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001938-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

230. EU Clinical Trials Register 2011. *Two Approaches to Escalate Lispro Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Achieving Adequate Glycemic Control on Basal Insulin Therapy and Oral Agents Alone.* Sponsor ID: F3Z-MC-IOQC; 2010-021516-42. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

231. EU Clinical Trials Register 2010. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SEQUENTIAL DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE SUBCUTANEOUS DOSES OF HM11260C IN ADULT…* Sponsor ID: 10-HM11260C-201; 2010-019665-28. Hanmi Pharmaceutical Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019665-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

232. EU Clinical Trials Register 2010. *A 24-week, multicenter, international, randomized (1:1), parallel-group, open-label, comparative study of insulin glargine versus liraglutide in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes treated …* Sponsor ID:

LANTU_C_03680; 2010-018437-21. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018437-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

233. EU Clinical Trials Register 2009. *A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin…* Sponsor ID: NN1250-3668; 2008-005771-10. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

234. EU Clinical Trials Register 2006. *COMPARISON OF TWO THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETIC PATIENTS POORLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: 6-MONTH PROOF OF CONCEPT STUDY.* Sponsor ID: HMR1964A/4002; 2005-002614-38. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002614-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

235. EU Clinical Trials Register 2010. *A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3672; 2009-010662-28. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

236. EU Clinical Trials Register 2008. *A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif…* Sponsor ID: D1690C00004; 2007-005220-33. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

237. EU Clinical Trials Register 2007. *A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both i…* Sponsor ID: BIAsp-1731; 2006-003288-29. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003288-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

238. EU Clinical Trials Register 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf…* Sponsor ID: NN2211-1572; 2005-003417-32. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

239. EU Clinical Trials Register 2011. *Effects of Liraglutide on left ventricular (LV) morphology, function and energy metabolism in patients with type 2 diabetes and heart failure : an in vivo cardiac Magnetic Resonance Imaging and 31P…* Sponsor ID: CARDIODIAB; 2011-001408-37. FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001408-37, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

240. EU Clinical Trials Register 2008. *Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan.* Sponsor ID: JVSRS08; 2008-002607-12. Central Manchester& Manchester Children's University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

241. EU Clinical Trials Register 2012. *evaluation of the effect of treatment with DPP-4 inhibitor on endothelial function versus sulphonylurea on markers of oxidative stress and inflammation and platelet function in patients with diabet…* Sponsor ID: 2012-000152-34; 2012-000152-34. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

242. EU Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T…* Sponsor ID: BGP-15-CLIN-IR04; 2009-013328-21. N-GENE Research Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

243. EU Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK*

EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL… Sponsor ID: 8835-007; 2013-003290-95. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

244. EU Clinical Trials Register 2010. *Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con …* Sponsor ID: H9X-MC-GBDB; 2009-014803-30. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

245. EU Clinical Trials Register 2006. *A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIE…* Sponsor ID: A2171084; 2006-004421-28. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004421-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

246. EU Clinical Trials Register 2011. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy.* Sponsor ID: ikfe-Vilda-001; 2011-004286-32. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

247. EU Clinical Trials Register 2012. *A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic c…* Sponsor ID: CLAF237ADE08; 2012-001143-46. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

248. EU Clinical Trials Register 2010. *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; 2009-016258-41. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-

016258-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

249. EU Clinical Trials Register 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3851; 2012-000209-63. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000209-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

250. EU Clinical Trials Register 2008. *Impact of Insulin Glargine compared to Insulin Detemir in combination with Metformin (BOT) on prandial beta cell function and overall metabolic control in type 2 diabetic patients with insufficient…* Sponsor ID: LANT_001; 2007-006109-26. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006109-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

251. EU Clinical Trials Register 2011. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients ≥ 70 years (drug-…* Sponsor ID: CLAF237A23150; 2010-022658-18. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

252. EU Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Sitagliptin-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Rena…* Sponsor ID: PHX1149-PROT306; 2009-012213-22. Phenomix Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

253. EU Clinical Trials Register 2009. *Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: DM-UMCU-01; 2009-010967-18. University Medical Centre Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

254. EU Clinical Trials Register 2007. *A 1-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND*

SAFETY OF CP-945,598 IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT, ORAL AGENT-TREATED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABET… Sponsor ID: A5351022; 2006-005192-18. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

255. EU Clinical Trials Register 2011. *Effects on subclinical heartfailure in type 2 diabetic subjects on liraglutide treatment versus glimepiride both in combination with metformin.* Sponsor ID: 20110204; 2010-022695-31. Karolinska Institute, Södersjukhuset AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022695-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

256. EU Clinical Trials Register 2005. *RECAP-DM (Real-life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management).* Sponsor ID: 0000-027-00; 2005-002118-39. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002118-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

257. EU Clinical Trials Register 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-036; 2005-000407-34. MSD AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

258. EU Clinical Trials Register 2009. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Ty…* Sponsor ID: D1680L00002; 2009-012816-41. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012816-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

259. EU Clinical Trials Register 2008. *Efficacy of once weekly exenatide long acting release and once daily insulin glargine in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulphonylurea.* Sponsor ID: H80-MC-GWBR; 2007-002957-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002957-22, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

260. EU Clinical Trials Register 2014. *Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN9535-3625; 2013-004392-12. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

261. EU Clinical Trials Register 2009. *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; 2009-013668-38. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

262. EU Clinical Trials Register 2013. *A phase IIIb, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the glycemic and renal efficacy of once daily administration of linagliptin …* Sponsor ID: 1218.89; 2012-002603-17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002603-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

263. EU Clinical Trials Register 2009. *A multi-center, randomized, open-label, active-controlled study to compare the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic…* Sponsor ID: BC20965; 2008-001855-23. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001855-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

264. EU Clinical Trials Register 2007. *Effect on glycaemic control of liraglutide or exenatide added to metformin, sulphonylurea or a combination of both in subjects with type 2 diabetes A 26-week randomised, open-label, active compara…* Sponsor ID: NN2211-1797; 2006-006092-21. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006092-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

265. EU Clinical Trials Register 2010. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIIb tudy to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects wi…* Sponsor ID: D1680L00006; 2010-019428-30. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-

019428-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

266. EU Clinical Trials Register 2010. *A 48-WEEK PHASE II, RANDOMISED, DOUBLE BLINDED PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE TRIAL ON LIRAGLUTIDE'S SAFETY, EFFICACY AND ACTION ON LIVER HISTOLOGY AND METABOLISM IN OVERWEIGHT PA…* Sponsor ID: HE2013; 2009-016761-29. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016761-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

267. EU Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Multinational Study to Assess Glycemic Control with Rimonabant in Comparison with Glimepiride over 1 Year in Overweight/Obese Type 2 Diabeti…* Sponsor ID: EFC10007; 2006-005385-39. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005385-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

268. EU Clinical Trials Register 2009. *A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of JTT-130 Administered Twice Daily for 24 Weeks in Tre…* Sponsor ID: AT130-G-08-006; 2009-011965-10. Akros Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011965-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

269. EU Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glim…* Sponsor ID: GLP112757; 2008-007664-42. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007664-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

270. EU Clinical Trials Register 2010. *A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high ca…* Sponsor ID: 1218.74; 2009-013157-15. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013157-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

271. EU Clinical Trials Register 2008. *A Phase 1, Repeated Single-Dose, Double Blind, Randomized Five Treatment Controlled Safety and Pharmacological Response Evaluation Trial of MKC253 Inhalation Powder in Adult Male and Postmenopausal…* Sponsor ID: MKC-253-002; 2007-003430-42. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003430-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

272. EU Clinical Trials Register 2010. *A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: I2Q-MC-GMAJ; 2009-016007-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016007-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

273. EU Clinical Trials Register 2006. *A multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diab…* Sponsor ID: SYR-322-TZD-009; 2005-004669-40. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004669-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

274. 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; 2010-022718-17. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

275. EU Clinical Trials Register 2013. *Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult Subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1218-4049; 2012-005583-10. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005583-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

276. EU Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab…* Sponsor ID: 28431754DIA3015; 2010-020053-14. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2010-020053-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

277. EU Clinical Trials Register 2008. *Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes A 56 week randomised, double-blind, placebocontrolled, three armed parallel group, multi-centre, multina…* Sponsor ID: NN8022-1922; 2008-002199-88. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002199-88, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

278. EU Clinical Trials Register 2014. *RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN (MK-8835/PF-04971729) IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES ME…* Sponsor ID: 8835-004; 2013-002518-11. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

279. EU Clinical Trials Register 2011. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of a Sitagliptin-Based Treatment Paradigm to a Liraglutide-Based Treatment Paradigm in Patients Wit…* Sponsor ID: 0431-403; NCT01296412. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

280. EU Clinical Trials Register 2011. *A Randomised Controlled Trial for People with Established Type 2 Diabetes during Ramadan: Liraglutide versus a Sulphonylurea and/or Pioglitazone.* Sponsor ID: UOLDR0001N; 2011-000284-27. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000284-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

281. EU Clinical Trials Register 2009. *The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.* Sponsor ID: DSSita-02; 2009-012776-27. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

282. EU Clinical Trials Register 2010. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once…* Sponsor ID: D1690C00019; 2009-017061-28. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

283. EU Clinical Trials Register 2007. *Effects of insulin treatment on postprandial platelet activation in patients with NIDDM: a placebo-controlled dose-response study with insulin aspart (Novorapid®).* Sponsor ID: INS-001; 2006-007031-27. Karolinska Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007031-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

284. EU Clinical Trials Register 2012. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PF-04937319 AND GLIMEPIRIDE IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES M…* Sponsor ID: B1621002; 2011-005206-30. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005206-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

285. EU Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type …* Sponsor ID: 28431754DIA3002; 2009-016366-88. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

286. EU Clinical Trials Register 2008. *Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis.* Sponsor ID: Nauck-2008-1; 2008-001663-11. Diabeteszentrum Bad Lauterberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

287. EU Clinical Trials Register 2008. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient …* Sponsor ID: 1218.18; NCT00602472. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002450-28, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

288. EU Clinical Trials Register 2010. *A Phase III, Multicenter, Double-blind, Active-Controlled, 52-Week Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background …* Sponsor ID: DUT-MD-403; 2009-017524-36. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

289. EU Clinical Trials Register 2012. *Vildalgliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: RG11_1128; 2011-006049-14. The University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

290. EU Clinical Trials Register 2009. *A Randomized Trial Comparing two therapies: Basal Insulin/Glargine, Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine, Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects wit…* Sponsor ID: H8O-EW-GWDM; 2009-009500-39. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009500-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

291. EU Clinical Trials Register 2008. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in pat…* Sponsor ID: EFC6015; 2007-005881-11. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

292. EU Clinical Trials Register 2006. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of a fixed combination of fenofibrate and metformin vs metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia …* Sponsor ID: C LF23-0121 06 01; 2006-000924-15. FOURNIER Laboratories Ireland Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000924-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

293. EU Clinical Trials Register 2012. *The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes qualifying for treatment intensification.* Sponsor ID: NN1250-3944; 2011-004665-32. Novo Nordisk (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004665-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

294. 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; 2009-016179-31. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

295. EU Clinical Trials Register 2009. *An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control …* Sponsor ID: MB102035; 2009-010221-39. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

296. EU Clinical Trials Register 2012. *A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type…* Sponsor ID: PXL008-008; 2012-004045-33. Poxel S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004045-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

297. EU Clinical Trials Register 2011. *A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms.* Sponsor ID: NN1250-3847; 2010-022304-50. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

298. EU Clinical Trials Register 2004. *Efficacy of Exenatide Compared with Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Using Metformin or Sulfonylurea for Whom Insulin is the Next Appropriate Therapy.* Sponsor ID: H8O-MC-GWAO; 2004-000349-40. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000349-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

299. EU Clinical Trials Register 2009. *Health Assessment, Patient treatment satisfaction and Quality-of-Life in insulin-naive type 2 diabetes Patients uncontrolled on OHA treatment initiating basal insulin therapy with either insulin gl…* Sponsor ID: LANTU_L_04079; 2009-010913-59. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010913-59, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

300. EU Clinical Trials Register 2012. *The efficacy of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea with or without metformin therapy.* Sponsor ID: NN9068-3951; 2012-000140-97. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000140-97, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

301. EU Clinical Trials Register 2013. *A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in …* Sponsor ID: LanLyx; 2013-003171-35. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

302. EU Clinical Trials Register 2009. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Background Treatment wit…* Sponsor ID: DUT-MD-303; 2009-012597-13. Forest Research Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012597-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

303. EU Clinical Trials Register 2009. *"Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metfromin"*. Sponsor ID: adr123; 2008-001092-29. Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital. Division of internal medi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001092-29, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

304. EU Clinical Trials Register 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemi…* Sponsor ID: 0431-035; 2005-000093-50. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

305. EU Clinical Trials Register 2005. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: D6160C00038; 2004-002549-11. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

306. EU Clinical Trials Register 2011. *Effects of thyroid hormone treatment on mitochondrial function, ectopic fat accumulation, insulin sensitivity and brown adipose tissue in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: NL34476.068.11; 2011-000942-39. CTMM, the Center for Translational Molecular Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000942-39, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

307. EU Clinical Trials Register 2006. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study evaluating the safety and pharmacokinetics of 5 and 10 µg AVE0010 single doses and the efficacy, safety and pharmacokinetics of A…* Sponsor ID: PDY6797; 2006-003138-13. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003138-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

308. EU Clinical Trials Register 2014. *A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati…* Sponsor ID: EFC12405; 2013-003132-79. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

309. EU Clinical Trials Register 2013. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co…* Sponsor ID: MK-3102-024; 2012-003670-11. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

310. EU Clinical Trials Register 2006. *Influence on the coronary Microcirculation and on myocArdial perfusion Reserve of Niaspan given IN addition to simvastatin in diabEtic patients.* Sponsor ID: EMR 64300-608; 2006-000569-13. Cardioangiologisches Centrum Bethanien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000569-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

311. EU Clinical Trials Register 2009. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabe…* Sponsor ID: CLAF237A23118; 2008-005012-41. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

312. EU Clinical Trials Register 2009. *Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para estudiar la seguridad y la eficacia de la adición de sitagliptina (MK-0431) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que pr…* Sponsor ID: 0431C-128; 2008-006720-62. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

313. EU Clinical Trials Register 2009. *Efficacy of Once-Weekly Exenatide versus Once or Twice Daily Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin Alone or in Combination with Sulphonylurea.* Sponsor ID: H8O-EW-GWDL; 2009-010830-23. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010830-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

314. EU Clinical Trials Register 2007. *n.a.* Sponsor ID: LANTU_L_02673; 2007-003393-25. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003393-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

315. EU Clinical Trials Register 2013. *Effects of Vildaglipin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin.* Sponsor ID: GV2013; 2013-002955-13. AFAR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

316. EU Clinical Trials Register 2009. *BEGIN™: EASY PM A trial comparing the efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes.* Sponsor ID: NN1250-3718; 2009-011399-31. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

317. EU Clinical Trials Register 2006. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tesaglitazar 1 mg once daily on the Pharmacokinetics of Metformin Following Addition of Tesaglitazar to Me…* Sponsor ID: D6160C00058; 2005-004032-48. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004032-48, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

318. EU Clinical Trials Register 2009. *Single center, exploratoric, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with non-proliferative diabetic retinopathy.* Sponsor ID: 70242; 2008-005032-33. Gedeon Richter Plc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005032-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

319. EU Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Me…* Sponsor ID: MK-3102-016; 2012-002309-23. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002309-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

320. EU Clinical Trials Register 2013. *Randomized, open label, two parallel arms, intervention trial comparing the effect of DPP-IV inhibitor Vildagliptin vs. Glibenclamide on circulating EPCs.* Sponsor ID: DPP-IVEPC; 2012-005399-32. AZIENDA OSPEDALIERA DI PARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005399-32, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

321. EU Clinical Trials Register 2014. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t…* Sponsor ID: EFC12404; 2013-003131-30. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

322. EU Clinical Trials Register 2008. *Effect of prandial treatment with insulin VIAjectTM compared to regular human insulin and insulin lispro on postprandial endothelial function and microvascular stress in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: VIAject-15J; 2008-001184-11. Biodel Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001184-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

323. EU Clinical Trials Register 2012. *Effects of liraglutide on β-cell function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. A randomized, controlled, parallel groups, open-label, phase II study.* Sponsor ID: LIRA-B-CELL; 2011-003335-63. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003335-63, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

324. EU Clinical Trials Register 2004. *4T study Treating to Target in Type 2 Diabetes A 36-month, Multi-centre, Open-label, Randomised, Parallel-group Trial Comparing the Safety, Efficacy and Durability of Adding a Basal Insulin versus …* Sponsor ID: NN304-1613; 2004-000514-38. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000514-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

325. EU Clinical Trials Register 2006. *Effect of Prandial Treatment with Insulin Glulisine compared to Regular Human Insulin on Postprandial Endothelial Function and Microvascular Stress in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: APIDR_L_01896; 2006-005127-42. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005127-42, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

326. EU Clinical Trials Register 2010. *A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiri…* Sponsor ID: CLAF237A23152; 2010-021097-11. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

327. EU Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi…* Sponsor ID: GLP112753; 2008-007660-41. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

328. EU Clinical Trials Register 2012. *A long-term, randomized, open-labeled, parallel-group trial to compare the effects of liraglutide and sulphonilurea both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of …* Sponsor ID: FFC-0001; 2012-000311-87. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000311-87, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

329. EU Clinical Trials Register 2007. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing SYR-322 Alone and Combination SYR-322 with Pioglitazone versus Placebo on Postprandial Lipids in Subject…* Sponsor ID: SYR-322_301; 2007-000486-38. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000486-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

330. EU Clinical Trials Register 2013. *Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1218-3853; 2010-024051-93. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024051-93, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

331. EU Clinical Trials Register 2007. *Weight gain, eating patterns, and development of body composition during initiation of basal insulin therapy: a comparison of insulin detemir and insulin glargine.* Sponsor ID: N-ISP-1; 2007-000353-65. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000353-65, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

332. EU Clinical Trials Register 2005. *One Year, Open-Label Outpatient, Parallel Group Trial Assessing the Impact of the Availability of Inhaled Insulin (Exubera®) on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Po…* Sponsor ID: A2171018; 2004-001258-94. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001258-94, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

333. EU Clinical Trials Register 2011. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabet…* Sponsor ID: 0431-260; 2011-004622-96. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

334. EU Clinical Trials Register 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and …* Sponsor ID: NN2211-1697; 2005-003415-71. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

335. EU Clinical Trials Register 2006. *A Long-Term, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety of SYR110322 (SYR-322) in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-OLE-012; 2005-004672-20. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004672-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

336. EU Clinical Trials Register 2009. *A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy …* Sponsor ID: 1218.62; 2009-013549-27. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013549-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

337. EU Clinical Trials Register 2010. *Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose con…* Sponsor ID: DPP-IV; 2009-014727-23. Prof. Ivana Zavaroni (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

338. EU Clinical Trials Register 2009. *A 4-month, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Multi-centre, Parallel-Group study, with an Optional 2-Month*

Extension, to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of AZD1656… Sponsor ID: D1020C00009; 2009-012612-41. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012612-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

339. EU Clinical Trials Register 2008. *Comparación de un régimen de insulina lispro premezclada (proporción baja, 25/75; y proporción media, 50/50) con un régimen de inyecciones separadas de insulina basal y en bolos, en pacientes con d…* Sponsor ID: F3Z-EW-S020; 2007-005061-36. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005061-36, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

340. EU Clinical Trials Register 2008. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete…* Sponsor ID: 0431-803; NCT01296412. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

341. EU Clinical Trials Register 2010. *Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in subjects with type 2 diabetes and inadequate glycemic control treated with lifestyle modification and oral antidiabetic medications.* Sponsor ID: H8O-MC-GWDE; 2009-012011-17. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012011-17, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

342. EU Clinical Trials Register 2012. *An open-label, randomized, three-parallel-group study on pharmacodynamic effects of 8-week QD treatment with lixisenatide compared to liraglutide in patients with type 2 diabetes not adequately con…* Sponsor ID: PDY12625; 2012-000027-40. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000027-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

343. EU Clinical Trials Register 2005. *Comparison of three therapeutic strategies for treating type 2 diabetes mellitus patients poorly controlled with basal insulin associated with oral antidiabetic drugs.* Sponsor ID: HMR1964A/3506; 2004-002036-25. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002036-25, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

344. EU Clinical Trials Register 2010. *BEGIN™: EASY AM A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes*. Sponsor ID: NN1250-3724; 2009-011398-33. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

345. EU Clinical Trials Register 2013. *A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine thre…* Sponsor ID: EFC12626; 2012-004096-38. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

346. EU Clinical Trials Register 2009. *TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: 0431-082; 2008-006719-20. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

347. EU Clinical Trials Register 2009. *A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combinatio…* Sponsor ID: NN1250-3579; 2008-005776-27. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

348. EU Clinical Trials Register 2007. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxaglipti…* Sponsor ID: D1680C00001; 2007-003998-55. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003998-55, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

349. EU Clinical Trials Register 2008. *The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group…* Sponsor ID: NN2211-

1842; 2007-005317-19. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

350. EU Clinical Trials Register 2007. *Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, rando…* Sponsor ID: NN1998-1787; 2006-004623-12. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004623-12, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

351. EU Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: GS-US-259-0110; 2011-000997-77. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000997-77, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

352. EU Clinical Trials Register 2009. *A Two-Stage Randomized Placebo-controlled Ascending Dose Phase I/ IIa Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamic Effects and Preliminary Efficacy of an Anti-Interleukin 1 beta Vaccine …* Sponsor ID: CYT013-IL1bQb 01; 2008-007012-15. Cytos Biotechnology AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007012-15, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

353. EU Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina…* Sponsor ID: MK-3102-027; 2013-000301-23. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

354. EU Clinical Trials Register 2011. *A 26-week, randomised, open-label, multinational, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) and BIAsp 30 BID both with metfo…* Sponsor ID: NN5401-3940; 2011-001712-61. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001712-61, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

355. EU Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor…* Sponsor ID: TAK-875_304; 2011-001731-24. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

356. EU Clinical Trials Register 2006. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as ad…* Sponsor ID: 1218.6; 2005-004597-24. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004597-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

357. EU Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have …* Sponsor ID: MK-3102-022; 2012-002612-10. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002612-10, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

358. EU Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in…* Sponsor ID: SYR-322_305; 2008-007444-34. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

359. EU Clinical Trials Register 2009. *Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado frente a un comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de taspoglutida (RO5073031) co…* Sponsor ID: BC21893; 2009-009157-24. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009157-24, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

360. EU Clinical Trials Register 2011. *The impact of the combination of the GLP-1 analogue liraglutide (Victoza) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on diabetes control.* Sponsor ID: n.a; 2011-001538-41. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001538-41, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

361. EU Clinical Trials Register 2011. *A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da…* Sponsor ID: D1693C00005; 2011-002231-26. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

362. EU Clinical Trials Register 2008. *A 26 week randomised, open labelled, parallel group, multi-national, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin …* Sponsor ID: NN304-3511; 2008-001050-40. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

363. EU Clinical Trials Register 2011. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagli…* Sponsor ID: PXL008-004; 2010-023915-33. Poxel S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

364. EU Clinical Trials Register 2006. *Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin.* Sponsor ID: H8O-EW-GWBE; 2005-005448-21. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

365. EU Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Co-Administration of Sitagliptin and Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.* Sponsor ID: MK0431C-102; 2008-003640-11. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

366. EU Clinical Trials Register 2007. *Ensayo clínico abierto y aleatorizado con tres grupos paralelos con ajuste de dosis y 16 semanas de tratamiento para comparar la administración una vez al día de insulina SIAC 30(B), SIAC 45(B) e …* Sponsor ID: NN5401-1791; 2007-002476-33. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002476-33, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

367. PharmNet.bund 2007. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia -*. Sponsor ID: ATS K024 (D-Pio-114); 2006-004455-37 - 4032587. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

368. PharmNet.bund 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metf…* Sponsor ID: NN2211-1572; 2005-003417-32 - 4031424. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

369. PharmNet.bund 2011. *Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy*. Sponsor ID: ikfe-Vilda-001; 2011-004286-32 - 4037691. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

370. PharmNet.bund 2006. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes -*. Sponsor ID: SYR-322-TZD-009; 2005-004669-40 - 4031448. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

371. PharmNet.bund 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes -*. Sponsor ID: SYR-322_305; 2008-007444-34 - 4035432. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

372. WHO ICTRP 2012. *Observational Study to Assess Glycosylated Hemoglobin Changes After 6 Months of Treatment With Pioglitazone.* Sponsor ID: H6E-CP-GLAR; NCT00449553. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00449553, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

373. WHO ICTRP 2014. *An clinical trial to compare the combination and alone of 2 drugs, glimepiride and metformin in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: GLIME_R_05809; CTRI/2012/08/002846. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002846, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

374. WHO ICTRP 2012. *Comparison of Glucovance to Insulin for Diabetes During Pregnancy.* Sponsor ID: 02-078; NCT00371306. Regional Obstetrical Consultants (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00371306, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

375. WHO ICTRP 2014. *Crossover Study to Evaluate the Comparative Bioavailability of Two Fixed Dose Combination Tablet Formulations of Extended Release Metformin and Extended Release Glimepiride in Health Volunteers.* Sponsor ID: 116806; NCT01725672. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725672, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

376. WHO ICTRP 2012. *Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED).* Sponsor ID: 2006_411; NCT00086515. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00086515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

377. WHO ICTRP 2014. *Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Control on DPP-4 Inhibitor Therapy.* Sponsor ID: LANTUL06638; NCT02027753. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02027753, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

378. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Alone or in Combination with Metf.* Sponsor ID: 0431-035; 2005-000093-50-SE. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

379. WHO ICTRP 2012. *A Research Study to Assess the Mechanism By Which Glucovance, Metformin, and Glyburide Work To Control Glucose Levels In Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CV138-062; NCT00035568. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00035568, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

380. WHO ICTRP 2012. *A Research Study to Determine the Safety and Efficacy of Glucovance Compared to Metformin and Glyburide in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CV138-059; NCT00035542. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00035542, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

381. WHO ICTRP 2013. *The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial).* Sponsor ID: CR017185; NCT01137812. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01137812, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

382. WHO ICTRP 2012. *Insulin Glulisine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: HMR1964A_4002; NCT00360698. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00360698, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

383. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: SYR-322_305; NCT00856284. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00856284, abgerufen am:

19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

384. WHO ICTRP 2014. *A clinical trial to study the effects of fixed dose combination of Glimepiride + Metformin SR + Pioglitazone vs Fixed dose combination of Glimepiride + Metformin SR in treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled with monotherapy of.* Sponsor ID: TRIED 3-AHPL/06/10; CTRI/2011/091/000266. Abbott Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000266, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

385. WHO ICTRP 2014. *Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin.* Sponsor ID: CLAF237AFR07; NCT01871558. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01871558, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

386. WHO ICTRP 2012. *A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 112757; NCT00839527. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839527, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

387. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 112753; NCT00838903. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00838903, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

388. WHO ICTRP 2014. *Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes.* Sponsor ID: YuB052; ISRCTN19750520. Ministry of Health of the People's Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN19750520, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

389. WHO ICTRP 2014. *Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes.* Sponsor ID: YuB052; ISRCTN19750520. Ministry of Health of the People's Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN19750520, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

390. WHO ICTRP 2014. *Reduced urine albumin excretion in community based collaborative care in elderly Chinese with type 2 diabetes.* Sponsor ID: YuB052; ISRCTN19750520. Ministry of Health of the People's Republic of China (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN19750520, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

391. WHO ICTRP 2014. *Safety, Tolerability, and Efficacy of ISIS-PTP1BRx in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: ISIS 404173-CS2; NCT01918865. Isis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01918865, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

392. WHO ICTRP 2012. *Endothelial Disfunction Treatment With Glimepiride/Metformin Combination (Glimetal) in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: PET-GLI01; NCT01429818. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01429818, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

393. WHO ICTRP 2014. *Gestational Diabetes: Insulin or Oral Hypoglycemic Agents?* Sponsor ID: 08-057; NCT01215331. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01215331, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

394. WHO ICTRP 2014. *Glycemic Excursions in Type 2 Diabetic Patients With Vildagliptin and Metformin Versus Vildagliptin and Glimepiride.* Sponsor ID: CLAF237ACO01; NCT02007278. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02007278, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

395. WHO ICTRP 2014. *Glycemia in Diabetic Elders Trial.* Sponsor ID: NA_00052707; NCT02029846. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02029846, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

396. WHO ICTRP 2012. *Effect of adding Vildagliptin on beta cell function and the cardiovascular risk in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy.* Sponsor ID: ikfe-Vilda-001; 2011-004286-32-DE. Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004286-32-DE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

397. WHO ICTRP 2013. *Study Comparing Efficacy and Safety of Amaryl M and Metformin Uptitraion to Type 2 DM.* Sponsor ID: GLIME_L_02861; NCT00612144. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00612144, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

398. WHO ICTRP 2014. *Does treatment with rosiglitazone result in improved pancreatic beta-cell function as compared to glimepiride in metformin treated diabetes type 2 patients?* Sponsor ID: n.a; NTR605. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR605, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

399. WHO ICTRP 2014. *Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-052; NCT00350779. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00350779, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

400. WHO ICTRP 2012. *Study on the Prognosis and Effect of Anti-diabetic Drugs on Type-2 Diabetes Mellitus With Coronary Artery Disease.* Sponsor ID: CCEMD002; NCT00513630. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00513630, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

401. WHO ICTRP 2014. *A Study of the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-016 AM2).* Sponsor ID: 3102-016; NCT01682759. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01682759, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

402. WHO ICTRP 2013. *Comparison of oral antidiabetic drugs with insulin in the treatment of Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: n.a; ACTRN12612001272886. Individual Dr Aisha Syed Wali (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001272886, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

403. WHO ICTRP 2012. *Glycemic And Blood Pressure Control In Type 2 Diabetes, In A Primary Care Unit: A Staged Management Strategy.* Sponsor ID: 6260; NCT00935805. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00935805, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

404. WHO ICTRP 2014. *Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Combination Therapy With Glimepiride and Metformin (MK-3102-022 AM4).* Sponsor ID: 3102-022; NCT01704261. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01704261, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

405. WHO ICTRP 2014. *Glyburide and Metformin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Review.* Sponsor ID: IIBSP-ADO-2013-153; NCT01998113. Fundació (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01998113, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

406. WHO ICTRP 2014. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metformin and glimepiride combination therapy in subjects with.* Sponsor ID: NN2211-1572; 2005-003417-32-IE. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-003417-32-IE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

407. WHO ICTRP 2012. *Study of Metabolic and Haemodynamic Effects of Metformin and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: SILVAMER; NCT01509001. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01509001, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

408. WHO ICTRP 2014. *A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007).* Sponsor ID: 8835-007; NCT02033889. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02033889, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

409. WHO ICTRP 2012. *A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas.* Sponsor ID: CV181-040; NCT00313313. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00313313, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

410. WHO ICTRP 2014. *Effect of pioglitazone in combination with glimepiride therapy on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass levels in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000002461. Yamashiro Public Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002461, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

411. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: BIASP-1564; NCT00619697. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619697, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

412. WHO ICTRP 2014. *A multicenter randomized controlled, double blind trial on efficacy and safety of "Zhongyi" Xiaoke Wan for diabetes mellitus.* Sponsor ID: Guangzhou ZhongYi Pharmaceutical Company Ltd; ChiCTR-TRC-08000074. PKU People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-08000074, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

413. WHO ICTRP 2014. *Effect of Liraglutide as add-on to Metformin Compared to Either Liraglutide or Metformin Alone, or to a Combination of Metformin and a SU Agent in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1499; NCT01511172. Novo

Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01511172, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

414. WHO ICTRP 2012. *Effects of ROSIglitazone on Inflammatory Markers and Adipokines in Diabetic Patients Using an Angiotensin Receptor Blocker (TELmisartan) - The ROSITEL Study.* Sponsor ID: AVD105195; NCT00486187. Canadian Cardiovascular Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00486187, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

415. WHO ICTRP 2014. *Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006).* Sponsor ID: 8835-006; NCT02036515. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02036515, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

416. WHO ICTRP 2012. *Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment.* Sponsor ID: BIASP-3756; NCT01123980. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01123980, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

417. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere®/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents (M.* Sponsor ID: MKC-TI-103; 2006-002245-36-CZ. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

418. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere®/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents (M.* Sponsor ID: MKC-TI-103; 2006-002245-36-CZ. MannKind Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002245-36-CZ,

abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

419. WHO ICTRP 2014. *Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000004716. Yokohama City Unuversity School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

420. WHO ICTRP 2014. *Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000004716. Yokohama City Unuversity School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

421. WHO ICTRP 2014. *Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000004716. Yokohama City Unuversity School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

422. WHO ICTRP 2012. *Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403).* Sponsor ID: 0431-403; NCT01296412. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01296412, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

423. WHO ICTRP 2010. *Initiation and Titration of Amaryl.* Sponsor ID: GLMET_L_04718; NCT01144728. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01144728, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

424. WHO ICTRP 2008. *A Study to Test MK-0941 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-0941-017)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0941-017; NCT00792935. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00792935, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

425. WHO ICTRP 2009. *Stop Emergency Room Visits for Hyperglycemia Project - District of Columbia (DC).* Sponsor ID: 2007-268; NCT01033773. Medstar Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01033773, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

426. WHO ICTRP 2008. *Effect of Liraglutide or Glimepiride Added to Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1796; NCT00614120. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00614120, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

427. WHO ICTRP 2008. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: D1690C00004; NCT00660907. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00660907, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

428. WHO ICTRP 2011. *Population survey for the prevalence of risk factors causing blood vessel damage to heart muscle, brain tissue or peripheral tissue and treat people either with Siddha Medicine or Modern medicine.* Sponsor ID: n.a; CTRI/2011/04/001677. Dr S Thanikachalam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/04/001677, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

429. WHO ICTRP 2009. *Effect of Oral Combination Therapy in a Single Dosage Form in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: DMGlime-04; NCT00941161. Laboratorios Silanes S.A. de C.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00941161, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

430. WHO ICTRP 2012. *a study to evaluate the role of vitamin-D supllementation in teatment of patints with type 2 diabetes.* Sponsor ID: D3UP/AHPL/03/2012; CTRI/2012/10/003059. Abbott Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003059, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

431. WHO ICTRP 2007. *Insulin Glargine (Lantus) vs Sulfonylurea (SU) for BETA Cell Function (BETA Study).* Sponsor ID: LANTU_L_02193; NCT00562172. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00562172, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

432. WHO ICTRP 2012. *Evaluation of Food Effect on the Pharmacokinetics of Sustained Release Metformin in Healthy Indian Volunteers.* Sponsor ID: 116519; NCT01561976. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01561976, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

433. WHO ICTRP 2011. *Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With Sulfonylurea or Metformin in Participants With Type 2 Diabetes in Japan.* Sponsor ID: SYR-322/OCT-005; NCT01318135. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01318135, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

434. WHO ICTRP 2007. *Study To Evaluate Beta Cell Function and Glycemic Outcome by Intensive Insulin Therapy.* Sponsor ID: KIIT-KMC-0701; NCT00474838. Kyunghee University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00474838, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

435. WHO ICTRP 2008. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: D1690C00005; NCT00680745. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00680745, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

436. WHO ICTRP 2012. *A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 13439; NCT01648582. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01648582, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

437. WHO ICTRP 2010. *ADIponectin and Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Level in Type-2 Diabetes Patients After 12 Weeks of Treatment With GlimepiRide And Metformin Fixed Dose Combination.* Sponsor ID: GLMET_L_04735; NCT01204580. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01204580, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

438. WHO ICTRP 2012. *Safety and Efficacy of Glimepiride, Gliclazide, Repaglinide or Acarbose Added to Sitagliptin + Metformin Combination Therapy in Chinese Participants With Diabetes (MK-0431-313 AM1).* Sponsor ID: 0431-313; NCT01709305. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01709305, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

439. WHO ICTRP 2006. *Diabetes Study With Rosiglitazone Monotherapy Versus Metformin Or Glyburide/Glibenclamide.* Sponsor ID: 49653/048; NCT00279045. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00279045, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

440. WHO ICTRP 2008. *A Study to Test the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on a Stable Dose of Metformin (0431-803)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-803; NCT00701090. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00701090, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

441. WHO ICTRP 2006. *Glimepiride vs Metformin as Monotherapy in Pediatric Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HOE490_4038; NCT00353691. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00353691, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

442. WHO ICTRP 2005. *Avandia™ + Amaryl™ or Avandamet™ Compared With Metformin (AVALANCHE™ Study).* Sponsor ID: AVM103436; NCT00131664. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00131664, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

443. WHO ICTRP 2000. *UK Prospective Diabetes Study - post study monitoring (PSM) and cohort follow-up (CFU).* Sponsor ID: G8109618; ISRCTN75451837. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN75451837, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

444. WHO ICTRP 2005. *Non-traditional Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 465A; NCT00256607. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00256607, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

445. WHO ICTRP 2014. *Comparison of Metformin with Glyburide in gestational diabetes.* Sponsor ID: n.a; CTRI/2014/02/004418. Christian Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004418, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

446. WHO ICTRP 2009. *Comparative Study of HOE490 O (Glimepiride and Metformin) Compared With Placebo on Top of Glimepiride.* Sponsor ID: EFC10846; NCT00924573. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00924573, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

447. WHO ICTRP 2012. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy (MK-3102-024).* Sponsor ID: 3102-024; NCT01755156. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755156, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

448. WHO ICTRP 2006. *Insulin combination therapy in type 2 diabetes.* Sponsor ID: n.a; NTR660. Stichting Julius Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR660, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

449. WHO ICTRP 2010. *Durability of Combination Therapy With Exenatide/Pioglitazone/Metformin vs. Conventional Therapy in New Onset T2DM.* Sponsor ID: DTT20080456H; NCT01107717. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01107717, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

450. WHO ICTRP 2011. *A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211 AM1).* Sponsor ID: 0431E-211; NCT01477853. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01477853, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

451. WHO ICTRP 2006. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-5): Effects on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride and metformin versus glimepiride and metformin combination therapy, and versus insulin glargine.* Sponsor ID: NN2211-1697; 2005-003415-71-AT. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-003415-71-AT, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

452. WHO ICTRP 2012. *Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35. [Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento de la diabetes tipo.* Sponsor ID: PI10/02340; ISRCTN59207763. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN59207763, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

453. WHO ICTRP 2013. *Restudy of the PURSE HIS Population for the prevalence of risk factors causing blood vessel damage to heart muscle, brain tissue or peripheral tissue and to give advice on Diet, exercise and if necessary small dose of drug to prevent conversion of Pre-Dia.* Sponsor ID: n.a; CTRI/2013/02/003417. Drugs and Pharmaceutical Research Program under Technology development and transfer division (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003417, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

454. WHO ICTRP 2009. *Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128)(COMPLETED).* Sponsor ID: 0431-128; NCT00885352. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885352, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

455. WHO ICTRP 2012. *Effects of liraglutide on pancreatic function in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents.* Sponsor ID: LIRA-B-CELL; 2011-003335-63-IT. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003335-63-IT, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

456. WHO ICTRP 2011. *Evaluation of Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin in Chinese Type 2 Diabetes Patients Inadequately Controlled With Metformin.* Sponsor ID: EFC11761; NCT01457911. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01457911, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

457. WHO ICTRP 2005. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: D6160C00038; 2004-002549-11-FI. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

458. WHO ICTRP 2005. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: D6160C00038; 2004-002549-11-FI. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

459. WHO ICTRP 2005. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: D6160C00038; 2004-002549-11-FI. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

460. WHO ICTRP 2002. *Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT).* Sponsor ID: 465; NCT00032487. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00032487, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

461. WHO ICTRP 2009. *Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000002099. Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002099, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

462. WHO ICTRP 2006. *RECORD: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes.* Sponsor ID: BRL-049653/231; NCT00379769. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00379769, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

463. WHO ICTRP 2011. *Compare the Compliance of Patients Treated With Once-daily (od) or Twice-daily (Bid) Glimepiride and Metformin Fixed Combination Therapy.* Sponsor ID: HANDOK2009.02; NCT01444248. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01444248, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

464. WHO ICTRP 2005. *Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: CLAF237A2308; NCT00106340. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106340, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

465. WHO ICTRP 2011. *Glyburide and Metformin for Gestational Diabetes Mellitus (GDM).* Sponsor ID: 820; NCT01329016. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01329016, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

466. WHO ICTRP 2010. *The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonylurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients*

With Type 2 Diabetes. Sponsor ID: 2010-02-053; NCT01404676. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404676, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

467. WHO ICTRP 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control - MK-0431 and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients.* Sponsor ID: 0431-036; 2005-000407-34-NO. MSD AS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

468. WHO ICTRP 2007. *Effects of a Pioglitazone/ Metformin Fixed Combination in Comparison to Metformin in Combination with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia.* Sponsor ID: ATS K024 (D-Pio-114); 2006-004455-37-DE. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004455-37-DE, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

469. WHO ICTRP 2011. *Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin.* Sponsor ID: JDC/SITA/021/2011; NCT01341717. Jothydev's Diabetes and Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01341717, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

470. WHO ICTRP 2011. *A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea.* Sponsor ID: CR018541; NCT01381900. Janssen Research & Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381900, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

471. WHO ICTRP 2006. *A multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: SYR-322-TZD-009; 2005-004669-40-GB. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004669-40-GB, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

472. WHO ICTRP 2010. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229).* Sponsor ID: 0431-229; NCT01076075. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076075, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

473. WHO ICTRP 2011. *Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262).* Sponsor ID: MK-0431-262; NCT01340768. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340768, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

474. WHO ICTRP 2013. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-3102 Compared With the Addition of Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (MK-3102-026).* Sponsor ID: 3102-026; NCT01841697. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01841697, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

475. WHO ICTRP 2009. *Metformin Compared to Glyburide in Gestational Diabetes.* Sponsor ID: HRRC#03-277; NCT00965991. University of New Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00965991, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

476. WHO ICTRP 2011. *Efficacy and Safety Comparison of Metformin/Glimepiride Combination Versus Each Compound Alone in New Diagnosed Type 2 Diabetes Patients.* Sponsor ID: GLIME_R_05809; NCT01459809. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01459809, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

477. WHO ICTRP 2013. *Efficacy of Pioglitazone in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Stable Triple Oral Therapy.* Sponsor ID: PG-9999-301-KR; NCT01972724. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01972724, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

478. WHO ICTRP 2007. *Effect of Inhaled Pre-prandial Human Insulin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN1998-1540; NCT00427154. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00427154, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

479. WHO ICTRP 2014. *Oral Antidiabetic Agents in Pregnancy.* Sponsor ID: OAGM-001; NCT02091336. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02091336, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

480. WHO ICTRP 2014. *prospective comparison of safety , efficacy and cost effectiveness of various treatment regimen in type 2 diabetes mellitus.* Sponsor ID: n.a; CTRI/2014/02/004435. Vardhman Mahavir Medical college and Safdarjung Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004435, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt.

481. WHO ICTRP 2014. *Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (MK-8835-005).* Sponsor ID: 8835-005; NCT02099110. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02099110, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

482. WHO ICTRP 2006. *24-Hour Glycemia: Rosiglitazone Versus Glimepiride In Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: 104988; NCT00318656. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00318656, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

483. WHO ICTRP 2006. *To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together*. Sponsor ID: NN2211-1572; NCT00318461. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00318461, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

484. WHO ICTRP 2010. *Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263).* Sponsor ID: 0431-263; NCT01131182. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01131182, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

485. WHO ICTRP 2013. *Comparison of Vildagliptin vs. Glimepiride on Glucose Variability in Metformin Uncontrolled Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: CLAF237AIN03; NCT01910441. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910441, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

486. WHO ICTRP 2013. *MK-8835/PF-04971729 vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002).* Sponsor ID: 8835-002; NCT01999218. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01999218, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

487. WHO ICTRP 2009. *Efficacy/Safety Study of Amaryl®M 1/500 mg Twice Daily Versus Amaryl® 4 mg Both in Combination With Lantus® in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: HANDOK2008.10; NCT00913367. Handok Pharmaceuticals Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00913367, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

488. WHO ICTRP 2010. *Comparison of the effect and safety of metformin and glipizide GITS alone or combination treatment in newly diagnosed non-obese patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: n.a; ChiCTR-TRC-10000941. Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000941, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

489. WHO ICTRP 2012. *Efficacy and Safety of the Fixed Dose Combination of Glimepiride+Metformin in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled.* Sponsor ID: 3102-015; NCT01699932. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01699932, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

490. WHO ICTRP 2012. *A Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3102 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Inadequate Glycemic Control (MK-3102-011 AM2).* Sponsor ID: 3102-011; NCT01717313. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01717313, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

491. WHO ICTRP 2013. *Efficacy/Safety Study of Glimepiride to Type 2 Diabetes Patients Based on Metformin And Basal Insulin Treatment.* Sponsor ID: yml2013; NCT02026310. Qifu Li (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02026310, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

492. WHO ICTRP 2013. *Study to compare effect of Vildagliptin vs. Glimepiride on glucose variation in patients not controlled on metformin alone.* Sponsor ID: CLAF237AIN03; CTRI/2013/12/004244. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004244, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

493. WHO ICTRP 2008. *Optimal Oral Hypoglycaemic Agents (OHA) for Combination With Insulin Glargine (Sulfonylurea vs. Metformin).* Sponsor ID: LANTU_L_02670; NCT00708578. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708578, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

494. WHO ICTRP 2011. *To comapre the safety and efficacy of two antidiabetic drugs in treatment of patients with Type II diabetes.* Sponsor ID: VOGLIMET/AHPL/01/11; CTRI/2011/09/002024. Abbott Healthcare Pvt td (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/002024, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

495. WHO ICTRP 2010. *Outpatient Discharge Therapy With Saxagliptin+MetforminXR vs GlipizideXL for Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia.* Sponsor ID: IRB-10-182; NCT01267448. John H. Stroger Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01267448, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

496. WHO ICTRP 2007. *Inhaled human insulin with the AERx® iDMS as prandial monotherapy compared to combination therapy with metformin and glimepiride in type 2 diabetes: an eighteen-week, open-label, multicentre, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and sa.* Sponsor ID: NN1998-1787; 2006-004623-12-BG. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004623-12-BG, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

497. WHO ICTRP 2012. *Clinical trial to compare the effect of liraglutide and glimepiride, both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes.* Sponsor ID: FFC-0001; 2012-000311-87-ES. Fundación Fernández-Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000311-87-ES, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

498. WHO ICTRP 2011. *Comparisons of Oral Agents to Standardize Treatment for diabetes in Japan.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000005327. Department of Diabetes and Metabolic Medicine, National Center for Global Health and Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005327, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

499. WHO ICTRP 2006. *AVANDAMET Versus Metformin And Sulphonylurea In People With Poorly Controlled Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: AVM100264; NCT00359112. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00359112, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

500. WHO ICTRP 2011. *A Comparison Between Two Oral Hypoglycemics - Metformin and Glybenclamide for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 0002-11-EMC; NCT01563120. HaEmek Medical Center, Israel (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01563120, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

501. WHO ICTRP 2011. *Comparison of Effect of Bromocriptine mesylate and Pioglitazone in uncontrolled type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: n.a; CTRI/2011/12/002306. Smt Kashibai Navale Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002306, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

502. WHO ICTRP 2011. *Proteus Sustained Behavior Change Study*. Sponsor ID: PB-SBCT2DM; NCT01503008. Proteus Biomedical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01503008, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

503. WHO ICTRP 2011. *This study is done to assess Effectiveness and Safety study of a three drug combination with a two drug combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients who have never received insulin.* Sponsor ID: SCARC/2011/02; CTRI/2011/06/001841. Abbott India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001841, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

504. WHO ICTRP 2013. *Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Sulphonylurea Both in Combination With Metformin During Ramadan in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-3987; NCT01917656. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01917656, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

505. WHO ICTRP 2006. *Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes.* Sponsor ID: NN2211-1697; NCT00331851. Novo Nordisk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00331851, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

506. WHO ICTRP 2006. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_01051; NCT00347100. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00347100, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

507. WHO ICTRP 2006. *Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients.* Sponsor ID: LANTU_L_01051; NCT00347100. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00347100, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

508. WHO ICTRP 2002. *Determine Whether Glycemic Control is Different Between Lantus & a 3rd Oral Agent When Failure With Other Treatment.* Sponsor ID: HOE901_4022; NCT00046462. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00046462, abgerufen am:

19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

509. WHO ICTRP 2005. *Preservation of Beta-cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus.* Sponsor ID: 1003-623; NCT00232583. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232583, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3A nicht erfüllt.

510. WHO ICTRP 2012. *A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266 AM1).* Sponsor ID: 0431D-266; NCT01678820. Merck Sharp & Dohme (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01678820, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

511. WHO ICTRP 2012. *The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients.* Sponsor ID: n.a; JPRN-UMIN000008815. Department of Medicine and Bioregulatory,Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: E3B nicht erfüllt.

512. WHO ICTRP 2008. *Insulin Glargine Combination Therapies in Type II Diabetics.* Sponsor ID: HOE901_4027; NCT00783744. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783744, abgerufen am: 19.05.2014.

Ausschlussgrund: Duplikat.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.23

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (10 mg und 25 mg, einmal täglich) im Vergleich zu Placebo. Hierbei galt es die Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber einem Placebo zu überprüfen Die Verabreichung erfolgte 24 Wochen als Zusatztherapie zu Metformin oder zu Metformin+Sulfonylharnstoffen an Patienten mit T2DM und ungenügender Blutzuckerkontrolle. Zudem wurde im Rahmen der Studie die Wirksamkeit, die Sicherheit und Verträglichkeit von 25 mg Empagliflozin bei Patienten mit sehr schlechter HbA1c-Kontrolle unverblindet in einem *open-label*-Arm überprüft. Die Studie wurde im Bezug auf die Hintergrundbehandlung stratifiziert. und die Strata unanhängig von einander betrachtet. Bei der Hintergrundbehandlung handelte es sich entweder um Metformin allein (Subgruppe A) oder um Metformin in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Subgruppe B). Getestete Hypothesen: $H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{1,1}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 10 mg und Placebo $H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo $H_{1,2}$: Änderung des HbA1c während 24 Wochen zwischen Empagliflozin 25 mg und Placebo Beiden Hypothesen wurde eine gleichwertige Bedeutung zugeschrieben. Es gab keine *a priori* Annahme der beiden Hypothesen bei Erstellung des Prüfauftrages. Um die Überlegenheit von Empagliflozin im Vergleich zum Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0{,}05$ durchgeführt. Für die Analyse der Endpunkte wurden die Hypothesen mit einem Signifikanzniveau von 0,025 getestet Es wurde keine Hypothese für den *open-label*-Arm der Studie getestet.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Empagliflozin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es sieben lokale und zwei globale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: Patienten werden mit einem HbA1c –Wert zwischen ≥7,0% und ≤10,0% statt zwischen ≥7,0% und ≤11,0% in die Studie eingeschlossen. Patienten in der *open-label*-Gruppe sollten ihre 8-Punkt-Plasmaglukoseprofile dokumentieren und ihre HBGM zwischen der ersten und dritten Visite erhalten. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (nicht-STEMI, STEMI, unstabile Angina pectoris-Patienten) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Falls die HbA1c-Schwelle von >8,5% bei einem Patienten zwischen den Wochen 12 und 24 überschritten wird, wird eine *rescue*-Medikation eingeleitet. Zur Gewährleistung einer erhöhten Patientensicherheit erfolgte die Beratung zur Sammlung der Laborstichproben vor der Verordnung der Versuchsmedikation und nicht unbedingt vor der Verordnung der Hintergrundtherapie. Die Bewertung des Laborparameters *alpha* 1-Mikroglobulin im Urin entfiel. Nur Patienten, die dem Zeitplan der Visiten, zusätzlich zur Erfüllung aller Einschlusskriterien, folgen konnten, wurden in die Studie aufgenommen. Beispiele für Arzneimittel gegen Adipositas wurden aus den Ausschlusskriterien entfernt. Präzisierung der *rescue*-Medikation -Prozedur sowie Hinzunahme eines weiteren Bewertungsparameters (HbA1c). Die kurzzeitige Verwendung von Insulin war nur in Notfällen und bei Hospitalisierung gestattet. Entsprechend einer Forderung der FDA wurden Leberschäden, als zusätzliches signifikantes unerwünschtes Ereignis mit aufgenommen. Bei klinisch relevanten Abweichungen, die in der zweiten Visite oder im EKG der dritten Visite entdeckt wurden, galt, dass diese bereits bei der Unterzeichnung der Einverständniserklärung existent waren. Jedes hypoglykämische Ereignis wurde bei einem Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl aufgezeichnet.anstatt bei <70 mg/dl. Pharmakokinetische Tests wurden etwa bei 50% der Patienten pro Region und Hintergrundtherapie durchgeführt. Wichtige Punkte der lokalen Protokolländerungen: Zwischen den Visiten 3 und 4 wurde eine Visite per Telefon in Frankreich hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich der Sicherheit und Compliance zu sammeln. Die *open-label*-Gruppe wurde in Deutschland aus Sicherheitsgründen aus dem Protokoll entfernt. Veränderung des Einschlusskriteriums HbA1c auf ≥7% und ≤9% für Patienten im randomisierten Studienarm in Deutschland. In China wurde der Einschluss von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingeschränkt. Patienten mit einem *alpha* 1-Mikroglobulin-/Kreatin-Wert von >28 mg/g wurden in China ausgeschlossen. In Indien wurden nur Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>
		• Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM
		• Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der *screening*-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist.
		• Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan.
		• Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (unveränderte Therapie innerhalb zwölf Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg pro Tag oder die maximal tolerierte Dosis. Die Sulfonyharnstoff-Dosis betrug mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen bis hin zur maximal tolerierbaren Dosis.
		• HbA1c beim *screening*:
		  • HbA1c ≥7,0% und ≤10,0% bei randomisierter Behandlung (HbA1c von ≥7,0% und ≤9,0% in Deutschland)
		  • HbA1c von >10,0% im *open-label*-Arm (*open-label*-Arm in Deutschland nicht zugelassen)
		• Alter beim *screening* ≥18 Jahre (≤ 65 Jahre [Indien])
		• BMI beim *screening* ≤ 45 kg/m²
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Während der *run-in*-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung
		• Aktues Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder TIA) drei Monate vor Unterzeichnung der Einwilligung
		• Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs
		• Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen könnten
		• Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren
		• Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie)
		• Anti-Adipositas-Behandlung drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des *screenings*, die zu einem instabilen Körpergewicht führen
		• Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM
		• Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten *compliance* führt • Einnahme eines anderen Medikamentes im Rahmen einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte • Jegliche anderen Anti-Diabetes-Medikamente innerhalb der letzten zwölf Wochen vor Randomisierung, ausgeschlossen solche, die als Hintergrundtherapie zugelassen sind • Nierenfunktionseinschränkung, bestimmt durch die eGFR <30 ml/min/1,73m², die während des *screening*s oder während der Placebo-*run-in*-Phase definiert wurde • Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen • Zusätzliches Kriterium in China: eGFR <60 ml/min, *alpha* 1-Mikroglubulin/Kreatinin Rate >28 mg/g zur Visite 1.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 148 Studienzentren in zwölf Ländern (China, Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Korea, Mexico, Slowakei, Slowenien, Taiwan, Türkei, USA). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (*Oracle Clinical Remote Data Capture System*).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Bei Vorbehandlung mit Metformin und/oder Sulfanylharnstoffen</u> Offene Placebo-*run-in*-Phase zwei Wochen. <u>Behandlung in der Metformin-Studiengruppe</u> Unveränderte Behandlung mit Metformin. Behandlung mit Studienmedikation 24 Wochen. Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. <u>Behandlung in der Metformin+Sulfanylharnstoff-Studiengruppe</u> Unveränderte Behandlung mit Metformin und Sulfanylharnstoffen. Empagliflozin: 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag oder gleich aussehendes Placebo/1 Tablette/Tag, orale Einnahme, Filmtabletten. Behandlung mit Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg oder Placebo und Metformin mit Sulfonylharnstoff.
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	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:

Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung
1	-3 (*screening*)	-21
2	-2 (Placebo-*run-in*)	-14
3		1
4	6	43
5	12	85
6	18	127

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<table><tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr><tr><td>8</td><td>25 (*follow-up*)</td><td>176</td></tr></table> Der Hauptzielparameter HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-*run-in*) und 8 (*follow-up*). Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1 (*screening*), 3 und 7 erfasst. Die Änderung des durchschnittlichen täglich ermittelten Plasmaglukosewertes wurde bei den Visiten 3 und 7 erhoben. Primärer Endpunkt • Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 24 (*baseline* ist der letzte Wert vor der Randomisierung). Wesentliche sekundäre Endpunkte • Änderung des Körpergewichtes von *baseline* bis Woche 24 • Änderung des durchschnittlichen täglich gemessenen Glukosespiegels von *baseline* bis Woche 24 (unter Verwendung des 8-Punkt-Plasmaglukoseprofils) Weitere sekundäre Endpunkte • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% nach 24 Wochen • Erreichen des Eintritts der relativen Wirksamkeitsantwort durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5% nach 24 Wochen • Änderung der NPG von *baseline* bis Woche 24 • Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bis Woche 24 • Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von *baseline* bis Woche 24 • Erreichen eines Blutdrucks unter 130/80 mmHg nach 24 Wochen • Prozentualer Anteil der Patienten mit Hypertonie in der Krankengeschichte und mit einem Blutdruck, der zur *baseline* nicht dem Zielwert entspricht, von weniger als <130/80 mmHg nach 24 Wochen • Gewichtsreduktion >5% nach 24 Wochen • Kombinierte Endpunkte: HbA1c Reduktion von ≥0,5%, Reduktion des systolischen Blutdrucks von >3 mmHg, Abnahme des Körpergewichts >2% nach 24 Wochen • Einsatz von *rescue*-Medikation Sicherheitsrelevante Endpunkte • UE • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (verminderte Nierenfunktion und Leberverletzungen), protokollspezifischen UE (hypoglykämische Ereignisse, Harnwegsinfekte, genitale Infekte) und analyseplanspezifischen UE (Volumenverlust) • Kardiovaskuläre Ereignisse • Veränderungen von *baseline* in den klinischen Laborwerten, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG Pharmakokinetische Endpunkte • Stabiler Zustand der niedrigsten Plasmakonzentration von Empagliflozin in den Wochen 12 und 24 Endpunkte, die auf Biomarkern basieren (Erfassung von *baseline* zu Woche 24) • C-Peptid • NPG • Verhältnis von Proinsulin/Insulin • Verhältnis von Insulin/C-Peptid • Verhältnis von Insulin/Glucose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Homeostase-Modell zur Erfassung der Insulin-Resistenz und Sekretion • Abweichungsindex Durch Patienten berichtete Endpunkte • EQ-5D *Visual Analogue Scale* und Index *Scores* zum Gesundheitszustand bei Visiten • Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitssystems als kumulative Daten über die Zeit Endpunkte basierend auf dem Nahrungstoleranztest (*Meal tolerance test*) Veränderungen zwischen *baseline* und Woche 24 für eine Subgruppe von Patienten • Post-prandialer Glukosewert • Inkrementelle *Area Under the Curve* der Glukose, C-Peptid, Insulin und der abgeleiteten Verhältnisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die durchschnittliche Veränderung im HbA1c-Wert von *baseline* bis Woche 23 um -0,5% wurde für Empagliflozin im Vergleich zum Placebo, mit einer Standardabweichung von 1,2%, angenommen. Um einen Unterschied zwischen Empagliflozin und dem Placebo mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 174 Patienten benötigt. Diese hätte eine *power* ≥95% für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-*power* von ≥90%. Mit einer angenommenen *drop-out*-Rate von 15% würde die Fallzahl aus 205 Patienten pro Studienarm bestehen. Für diese Studie mit sechs Vergleichsgruppen wurde die Stichprobe von insgesamt 1.230 randomisierten Patienten errechnet, mit 615 Patienten pro Substudie.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und eine Woche *follow-up*) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Substudie (Metformin alleine oder Metformin+Sulfonylharnstoff) lag bei 1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* und der geografischen Region.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Sechser-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das CRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. Patienten der *open-label*-Behandlungsgruppe wurde bei einem kombinierten Besuch von Termin 2 und 3 im Anschluss an den Erstbesuch eine Medikamentennummer für Empagliflozin 25 mg zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Placebo-*run-in*-Phase dieser Studie wurde als *open-label* durchgeführt, sodass sowohl Prüfärzte als auch Patient wussten, dass der Patient ein Placebo während der Einführungsphase erhielt. Der Randomisierungszeitraum dieser Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach Randomisierung weder Patient, noch Prüfärzte, noch irgendein anderer Beteiligter an der Studienauswertung oder mit einem Interesse an der Verblindung, Wissen über die tatsächliche Behandlung des Patienten erlangen konnte, mit Ausnahme des Bioanalyst. Die Verblindung war nicht anwendbar für Patienten im *open-label*-Arm. Der Zugang zur Randomisierung wurde beschränkt auf speziell zur Randomisierung verantwortliches Personal; dies wurde über ein Geheimhaltungsabkommen überwacht und dokumentiert, welches im CTMF aufbewahrt wurde. Die Kodierung der Randomisierung wurde für Bioanalysten zugänglich gemacht, um pharmakokinetische Proben von Placebo-Patienten auszuschließen. Die Bioanalysten durften die Randomisierungsscodes oder die Ergebnisse der Messungen erst nach der offiziellen Entblindung offenlegen. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfärzte mittels IXRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente notwendig für den Prüfarzt war, um eine geeignete medizinische Therapie zu bestimmen oder um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der *code* eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des Fragebogens dokumentiert werden. Die Verblindung durfte nur dann

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgedeckt werden, wenn alle Fragebögen und alle anderen elektronischen Daten in die Datenbank eingefügt wurden, nachdem alle Fragestellungen beantwortet waren und die Datenbank verschlossen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich zwei Tabletten entsprechend einem *double-dummy*-Design verabreicht. Die erste Tablette entsprach der Dosis der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg) und die zweite Tablette enthielt ein Placebo, das dem Aussehen der jeweils anderen Dosis entsprach (z.B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Auswertungen erfolgten separat für die Substudie A und Substudie B. Die Überprüfung der Hypothese der Überlegenheit von Empagliflozin gegenüber Placebo im Bezug auf den primären Endpunkt erfolgte auf Basis von ANCOVA. Die Analyse wurde adjustiert nach geografischer Region, Nierenfunktion und *baseline*-HbA1c. Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde ebenfalls mit dem ANCOVA-Modell unter Verwendung einer *Restricted Maximum Likelihood* Methode durchgeführt. Die zentralen sekundären Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert. Die Subgruppenanalysen wurden für den primären und zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen waren Alter, Rasse, *baseline*-HbA1c, Geschlecht und Diabetesdauer. Für sekundäre Endpunkte wie NPG und Blutdruck wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Alle restlichen Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Biomarker wurden ebenfalls deskriptiv beschrieben und zusätzlich die Änderung von *baseline* zu Woche 24 mit ANCOVA-Modellen dargestellt. Der Einsatz von *rescue*-Medikamention wurde adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA1c über eine logistische Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz von Notfallmedikamenten über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank-Test dargestellt. Die Daten des *open-label*-Arms, sowie die Sicherheitsanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für Laborparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, *baseline*-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI , Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in der Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS, Proinsulinrate. Signifikant Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt (p<0,1) grafisch dargestellt.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Hintergrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 214 Placebo: 207 *Open-label*-Arm: 69 Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 226 Empagliflozin 25 mg: 218 Placebo: 225 *Open-label*-Arm: 103 b) Behandelte Patienten Hintegrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 *Open-label*-Arm: 69 Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225 *Open-label*-Arm: 101 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Hintegrundtherapie Metformin: Empagliflozin 10 mg: 217 Empagliflozin 25 mg: 213 Placebo: 207 *Open-label*-Arm: 69 Hintegrundtherapie Metformin+Sulfonylharnstoff: Empagliflozin 10 mg: 225 Empagliflozin 25 mg: 216 Placebo: 225 *Open-label*-Arm: 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm..
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 07/2010 bis 02/2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* eCRF: *Electronic case report form*; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *Food and drug administration);* GCP: *Good clinical practice*; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; HBGM: Heim-Plasmaglukosemessgeräte (engl. *home blood glycose monitors*); IXRS: *Interactive voice and web response system;* SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. *ST-elevation myocardial infarction)*; TIA: Transiente ischämische Attacke

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

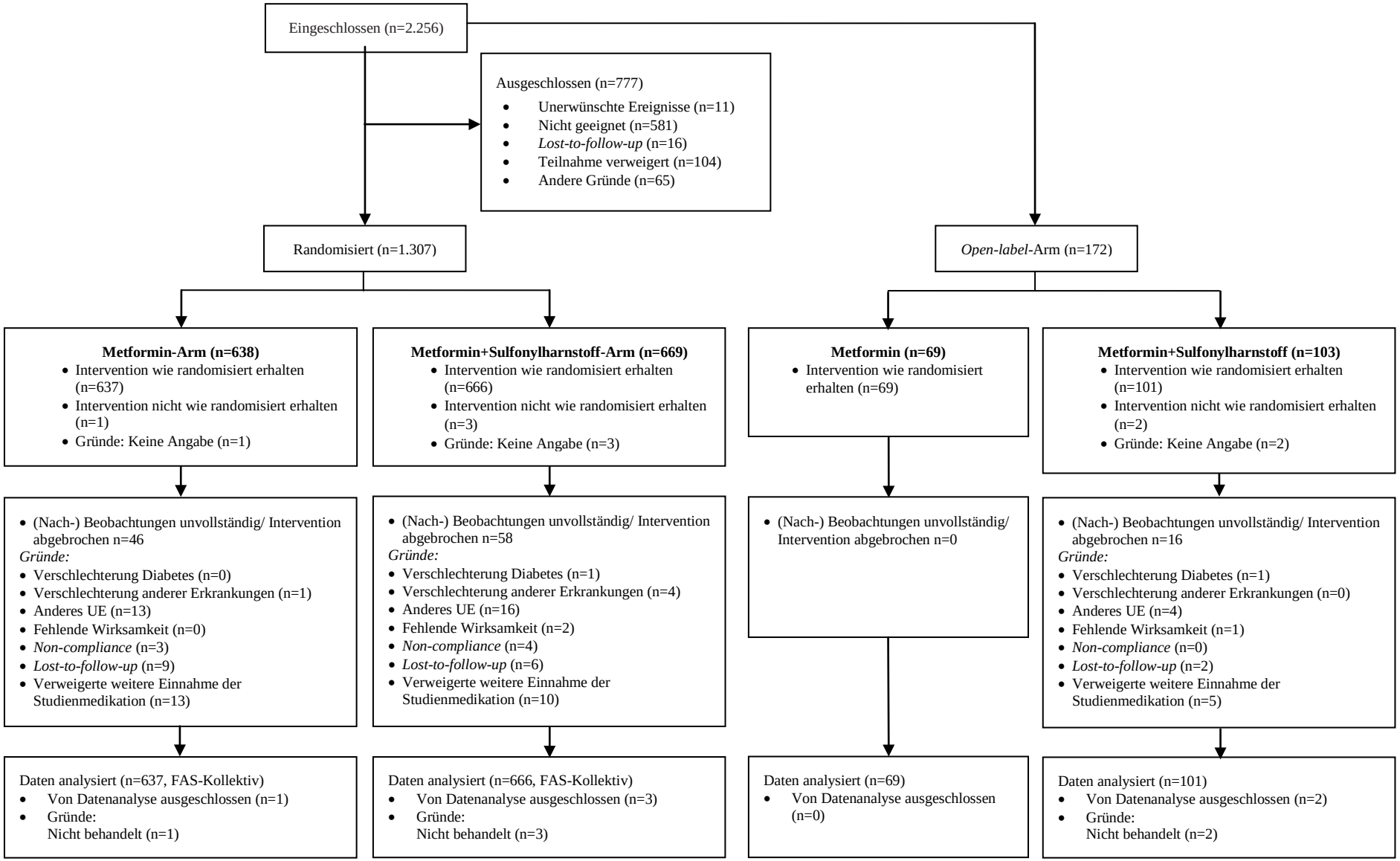


Abbildung 4-5: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1245.23

Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1245.28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Effizienz, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin (25 mg *qd*) im Vergleich zu Glimepirid (1 bis 4 mg *qd*). Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte 104 Wochen mit einem Verlängerungszeitraum von 104 Wochen bei den erwachsenen Patienten mit T2DM, einem BMI ≤45 kg/m^2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Metformin. Hierbei galt es die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin gegenüber Glimepirid zu überprüfen. Primäre Hypothesen: $H_{0,1}$: Adjustierte MWD des HbA1c bei Empagliflozin 25 mg und Glimepirid von *baseline* bis Woche 52 und 104 ist >0,3%. $H_{1,1}$: Adjustierte MWD des HbA1c bei Empagliflozin 25 mg und Glimepirid von *baseline* bis Woche 52 und 104 ist ≤0,3%. Primären Hypothesen wurden anhand einer Interimsanalyse in Woche 52 und der Hauptanalyse in Woche 104 mit einem einseitigen Test zum angepassten nominellen Signifikanzniveau von $\alpha_1=\alpha_2=0{,}0125$ (entsprechendes globales Signifikanzniveau von $\alpha=0{,}05$) getestet. Bei Ablehnung der primären Hypothesen wurden weitere Hypothesen im Bezug auf die zentralen sekundären Endpunkte (Beschreibung siehe 6a) auf einer hierarchischen Weise mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von $\alpha=0{,}025$ getestet: H_0: Kein Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid 1 bis 4 mg von *baseline* bis Woche 52 und 104. H_1: Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid 1 bis 4 mg von *baseline* bis Woche 52 und 104.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, aktivkontrollierte, Parallelgruppen-Vergleichsstudie der Phase III mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1-4 mg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale und keine lokale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: • Symptomatische Hypoglykämien wurden durch bestätigte Hypoglykämien in der Liste der zentralen sekundären Endpunkte ersetzt. • Änderung des Körpergewichtes >5% statt >2% wurde als ein weiterer sekundärer Endpunkt neu definiert. • Bezeichnung des Ausschlusskriteriums „Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA“ wurde als „akutes Koronarsyndrom (inklusive non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris), Schlaganfall, oder TIA“ neu definiert. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde Leberschaden als zentrales protokollspezifisches UE hinzugefügt und als Änderung folgender Leberparameter nach Randomisierung definiert: Erhöhung von SGOT und/oder SGPT höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs kombiniert mit der Erhöhung des Bilirubins höher als das Zweifache der Obergrenze des Normbereichs derselben Blutprobe). • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde die *follow-up*-Phase auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vier Wochen verlängert. • Entsprechend einer Forderung der FDA und EMA wurde die Studiendauer von zwei auf vier Jahre verlängert, d.h. auf der Basis der 104 Wochen wurde ein Verlängerungszeitraum von 104 Wochen ergänzt. • Anteil der Patienten mit SBP/DBP <130/80 mmHg bis Woche 52 und 104 wurde als ein zentraler sekundärer Endpunkt definiert. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurden der primäre und alle zentralen sekundäre Endpunkte von *baseline* bis Woche 208 erhoben. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurden folgende zusätzliche Endpunkte von *baseline* bis Woche 208 erhoben: o HbA1c <7,0% oder <6,5%, o Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5%, o Änderung der NPG, o Änderung des *mean daily glucose*-Profils o Änderung des Lipidprofils, o Gewichtsreduktion >2% und >5%, o Kombinationsendpunkt aus HbA1c <7% oder Reduktion des HbA1c ≥1%, keine bestätigten hypoglykämischen UE und Gewichtsverlust >2%. • Aufgrund der verlängerten Studiendauer wurde die gesamte Anzahl der Studienmedikamente, die an den Patienten verteilt wurden, von 1.750 auf 3.430 erhöht. Die Verteilungszeitpunkte wurden von bei Visite 7 bis 13 auf bei Visite 7 bis 21 verlängert. • Erweiterung des Ausschlusskriteriums „Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie“ um „oder Teilnahme an einer anderen Studie (eingeschlossen Studienmedikation und/oder *follow-up*-Phase)“. Weitere Protokolländerungen befinden sich im Studienbericht zur Studie 1245.28.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM. • Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan. • Zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin mit sofortiger Freisetzung (unverändert für 12 Wochen vor Randomisierung). Die angewandte Metformin-Dosis betrug ≥1.500 mg pro Tag bis hin zur maximal tolerierte Dosis oder maximalen Dosis gemäß dem lokalen *label*. • HbA1c beim *screening*: HbA1c ≥7,0% und ≤10,0%. • Alter beim *screening* ≥18 Jahre. • BMI beim *screening* ≤ 45 kg/m². • Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. • Alle Patienten, die an der ersten 104-wöchigen Studienphase teilnahmen und die Studie nicht abbrachen, konnten in die 104-wöchige Verlängerungsstudie eingeschlossen werden. <u>Ausschlusskriterien</u> • Während der *run-in*-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Glukosespiegel von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung am nächsten Tag. • Alle anderen Antidiabetika-Therapien innerhalb 12 Wochen vor der Randomisierung (ausgenommen der Therapie mit Metformin, wie in den Einschlusskriterien definiert). • Aktues Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile Angina pectoris, Schlaganfall, oder TIA) innerhalb 3 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung. • Lebererkrankung, definiert als SGOT, SGPT oder alkalische Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs und festgestellt während *screening* und/oder *run-in*-Phase. • Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als eGFR<60 ml/min (unter Verwendung der MDRD Formel) während *screening* und/oder *run-in*-Phase. • Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine Malabsorption hervorrufen könnten. • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren. • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachen (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie). • Kontraindikation zu Metformin oder Sulfonylharnstoff gemäß dem lokalen *label*. • Anti-Adipositas-Behandlung innerhalb von drei Monaten vor Einwilligung oder andere Behandlungen während des *screening*, die zu einem instabilen Körpergewicht führen. • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion ausgenommen T2DM. • Frauen in der Phase der Prämenopause (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder gebärfähig waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwendeten bzw. während der Studie anwenden wollten und nicht damit einverstanden waren, während der Studienteilnahme regelmäßig Schwangerschaftstests vorzuweisen • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor der Einverständniserklärung, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten *Compliance* führt. • Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie. • Jeglicher anderer klinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 181 Studienzentren in 23 Ländern (Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, UK, USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Placebo-*run-in*-Phase: Zwei Wochen. Behandlung mit Studienmedikation: 104 Wochen mit einer Erweiterung von 104 Wochen. <u>Behandlung</u> Tabletten (Filmtabletten): • Empagliflozin 25 mg *qd* • Gleich aussehendes Placebo 25 mg (für Studiengruppe Glimepirid). Kapsel (verkapselte Tabletten): • Glimepirid 1 bis 4 mg *qd* • Gleich aussehendes Placebo 1 bis 4 mg (für Studiengruppe Empagliflozin). Hintergrundtherapie: Metformin. Orale Einnahme *qd*, Tablette und Kapsel. Dosis von Glimepirid fing mit 1 mg täglich an, vom Prüfarzt in Vier-Wochen Abständen auf 4 mg erhöht.
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 Erhebungsinstrument	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:

Nr. der Visite	Studienwoche	Tage ab Randomisierung
1	-3 (*screening*)	-21
2	-2 (Placebo-*run-in*)	-14
3		
4	4	28
5	8	56
6	12	84
7	16	112

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	en	

8	28	196
9	40	280
10	52	364
11	65	455
12	78	546
13	91	637
14	104	728
15	117	819
16	130	910
17	143	1001
18	156	1092
19	169	1183
20	182	1274
21	195	1365
22	208	1456
23	212 (*follow-up*)	1484

Der Hauptzielparameter
HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-*run-in*), 5, 7 und 23 (*follow-up*).
Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde das Körpergewicht bei den Visiten 1(*screening*), 3, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 23 (*follow-up*) erhoben. Hypoglykämische UE, SBP und DBP wurden bei allen Visiten erhoben.

Primärer Endpunkt
- Änderung des HbA1c (%) von *baseline* bis Woche 52 und 104 (*baseline* ist der letzte Wert vor der Randomisierung).

Zentrale sekundäre Endpunkte
- Änderung des Körpergewichtes von *baseline* bis Woche 52 und 104.
- Eintreten bestätigter Hypoglykämien bis Woche 52 und 104.
- Änderung des SBP und DBP von *baseline* bis Woche 52 und 104.

Weitere sekundäre Endpunkte
- Änderung des HbA1c von *baseline* nach 208 Wochen.
- Änderung des Köpergewichtes von *baseline* bis Woche 208.
- Eintreten bestätigter Hypoglykämien während 208 Wochen.
- Änderung des SBP und DBP von *baseline* bis Woche 208.
- Erreichen der *treat-to-target responder*-Wirksamkeit gemessen am HbA1c-Wert <7,0% oder <6,5% nach 52, 104 und 208 Wochen.
- Erreichen der relativen *responder*-Wirksamkeit durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5% nach 52, 104 und 208 Wochen.
- Änderung des HbA1c bei Visiten im Laufe der Studie.
- Änderung der NPG von *baseline* bis Woche 52, 104 und 208.
- Änderung der NPG bei Visiten im Laufe der Studie.
- Änderung des *mean daily glucose* von *baseline* bis Woche 28, 52, 104 und 208.
- Änderung des Lipidprofils von *baseline* bis Woche 52, 104 und 208.
- Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bei Visiten im Laufe der Studie.
- Erreichen der Gewichtsreduktion >2% und >5% nach 52, 104 und 208

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen. • Kombinationsendpunkt aus HbA1c <7% oder Reduktion des HbA1c ≥1%, keine bestätigten Hypoglykämien und Gewichtsreduktion >2% in Woche 52, 104 und 208. <u>Endpunkte, die auf Biomarkern basieren</u> • Änderung des Proinsulin/Insulin Verhältnisses von *baseline* bis Woche 104 und 208. • Änderung des Insulins, Proinsulins und des C-Peptides von *baseline* bis Woche 104 und 208. • Änderung des HOMA-Index von *baseline* bis Woche 104 und 208. <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u> • Inzidenz der UE. • Eintritt hypoglykämischer Ereignisse. • Studienabbuch aufgrund von UE. • Eintritt klinisch relevanter neuer oder sich verschlechternden Feststellungen (als UE berichtet) bei der ärztlichen Untersuchung und beim 12-Kanal-EKG. • Einsatz von *rescue*-Medikation. • Protokollspezifische UE inklusive verminderter Nierenfunktion und Leberschäden. • Kardiovaskuläre Ereignisse. • Änderungen klinischer Laborwerte von *baseline*. • Neuer Eintritt von Albuminurie von *baseline* bis Woche 52, 104 und 208. • Änderung in der Nierenfunktion und Knochenmarker (im Urin und Blut) im Laufe der Studie. <u>Pharmakokinetische Endpunkte</u> • Niedrigste *steady-state*-Plasmakonzentration von Empagliflozin nach Woche 12 und 28. <u>Zusätzliche Endpunkte</u> • Patientenberichtete Zielgrößen inklusive mittlerer EQ-5D *Visual Analogue Scales*, Fragebögen zur Therapiezufriedenheit *(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)* und Index *Scores* zum Gesundheitszustand im Laufe der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Standardabweichung von 1,2% für eine Änderung im HbA1c-Wert im FAS bis Woche 52 und 104 angenommen. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Vergleich zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin nach 52 und 104 Wochen lag bei 0,3%. Um die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin 25 mg gegenüber Glimepirid mit einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,0125, das zur Interimsanalyse angepasst wurde, für die primären Hypothesen zeigen zu können, wurde die Fallzahl aus 698 Patienten pro Behandlungsarm benötigt. Diese hätte eine Power ≥95% für einen paarweisen Vergleich. Für diese Studie mit zwei Armen wurde die Stichprobe von insgesamt 1.400 randomisierten Patienten errechnet, mit 700 Patienten pro Behandlungsarm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die Behandlung bis Woche 52 abgeschlossen haben oder nachdem sie die Einnahme der Studienmedikation frühzeitig beendeten. Das globale Signifikanzniveau von α=0,25 wurde gleich geteilt, sodass die Interimsanalyse in Woche 52 und die Hauptanalyse in Woche 104 jeweils ein Signifikanzniveau von 0,0125 hatten (α_1=α_2=0,0125). Die erste Phase der Studie wurde planmäßig (104 Wochen) durchgeführt. Die zweite Phase mit dem Verlängerungszeitraum von 104 Wochen sowie vier Wochen *follow-up* ist zum Zeitpunkt der Erstellung noch nicht beendet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS (*integrated phone and webdrug management*) bestimmt. Die Nummer der zugeordneten Medikamente wurde in eCRF eingetragen und das entsprechende Medikamenten-Kit wurde an den Patienten geliefert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen (Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1-4 mg) lag bei 1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* (eGFR<90 ml/min; eGFR ≥90 ml/min) und der geografischen Region (Europa inklusive Südafrika, Asien, Nordamerika und Lateinamerika).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das eCRF eingegeben, so dass das korrespondierende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit alle relevanten Teilnehmer in dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren. Der Randomisierungscode wurde vom *clinical trial support* bis nach der Datenbanksperre geheim gehalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Randomisierungszeitraum dieser Studie (ab Visite 3) erfolgte doppelt verblindet, sodass nach der Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war, die tatsächliche Behandlung des Patienten kannte. Bei Notwendigkeit zur Meldung einer schwerwiegenden unerwarteten vermuteten Nebenwirkung hatten nur autorisierte Vertreter der Arzneimittelsicherheit das Recht, Zugang zu dem individuellen Randomisierungscode zu ermöglichen. Das Studienteam stellte auch während der Interimsanalyse weder unbefugtem Personal, noch lokalen klinischen Beobachtern, den Prüfärzten oder den Mitarbeitern vor Ort unverblindete Informationen auf Patientenebene zur Verfügung. Ein Sicherheitsentschlüsselungscode war über die Prüfärzte mittels IXRS/IWRS erhältlich. Diese Entschlüsselungsmöglichkeit war nur in einer Notfallsituation verfügbar, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfungsarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten oder die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten entschlüsselt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entschlüsselung, zusammen mit dem Datum auf der entsprechenden Seite des eCRF dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich eine Tablette und eine Kapsel entsprechend einem *double-dummy*-Design verabreicht. Jeweils nur eine Tablette oder Kapsel entsprach der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin oder Glimepirid 1 bis 4 mg). Die andere enthielt ein gleichaussehendes Placebo (Placebo entsprechend Empagliflozin 25 mg oder Glimepirid 1 bis 4 mg).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Populationen</u> *Randomised* Set: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation eingenommen haben. *Treated* Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis randomisierter Studienmedikation erhalten haben. FAS: Alle randomisierten Patienten, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt worden sind und bei denen mindestens ein HbA1c-*baseline*-Wert erfasst worden ist. FAS-*completers* (Woche 104): Alle Patienten des FAS, die die Mindestdauer der Behandlung (104 Wochen: 683 Tage) absolvierten und die Studie nicht vorzeitig abbrachen. PPS (Woche 104): Alle Patienten des FAS, die keine bedeutende Protokollverletzung aufwiesen. PPS-*completers* (Woche 104): Alle Patienten aus dem PPS, die mindestens 683 Tage der Behandlung absolvierten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Primäre Analyse</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* während Woche 52 und 104, mit Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu *baseline* als festen Effekten und dem *baseline*-HbA1c als lineare Kovariable. Zweiseitige 95%- sowie zweiseitige 97,5%-KI wurden separat zur ersten Interimsanalyse bzw. zur Hauptanalyse jeweils während Woche 52 und 104 dargestellt. Die primäre Analyse wurde am FAS-Kollektiv durchgeführt unter Verwendung von LOCF. Werte der Patienten, nachdem diese die *rescue*-Medikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen und der letzte Wert vor Einnahme von *rescue*-Medikation wurde fortgeschrieben. <u>Sekundäre Analysen</u> Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt: Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde mit einer *Restricted Maximum Likelihood*-basierten *Mixed Model Repeated Measures* Methode durchgeführt. Das Modell beinhaltete Behandlung, Nierenfunktion, geografische Region, Visite sowie die Interaktion Visite/Behandlung und HbA1c zu *baseline*. <u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Zentrale sekundäre Endpunkte wurden über einen Hierarchietest mit LSMEANS aus demselben ANCOVA-Modell am FAS analysiert. Weitere Endpunkte im Bezug auf die Wirksamkeit wurden ebenfalls am FAS durchgeführt. Hierbei wurden kontinuierliche sekundäre Endpunkte anhand eines ähnlichen oben beschriebenen Modells analysiert. Deskriptive Statistik wurde für jeden Endpunkt je nach Visite, falls geeignet, zusammengefasst. Kategoriale sekundäre Endpunkte wurden mit den Häufigkeiten und Anteilen je nach Behandlungsgruppe bzw. nach Visite, falls geeignet, tabellarisiert. Multikategoriale Endpunkte wurde anhand passenden Chi-Quadrat-Tests (oder Exakt Tests) analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte untersuchte man mithilfe der logistischen Regression, aus der die Odds Ratios mit den 95%-KI und den p-Werten dargestellt wurden. Die Sicherheitsanalyse wurde basierend auf den deskriptiven Daten der Laborwerte im Laufe der Studie durchgeführt und anhand der Häufigkeitstabellen abgebildet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Bei der Randomisierung erfolgte die Stratifizierung auf Basis der Nierenfunktion beim *screening* (eGFR<90 ml/min /1,73 m²; eGFR ≥90 ml/min /1,73 m^2), welches als Basis für die Subgruppenanalysen dient. Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, *baseline*-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Empagliflozin 25 mg/Metformin: 769 Glimepirid 1-4 mg/Metformin: 780 b) Behandelte Patienten Empagliflozin 25 mg/Metformin: 765 Glimepirid 1-4 mg/Metformin: 780 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Empagliflozin 25 mg/Metformin: 765 Glimepirid 1-4 mg/Metformin: 780
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm..
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2010 bis 08/2013 (104 Wochen).
14b	Informationen,	Die 1. Phase der Studie (104 Wochen) wurde gemäß dem Protokoll beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*); BMI: *Body Mass Index*; CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* eCRF: *Electronic case report form);* EMA: *European Medicines Agency;* EQ-5D: *EuroQOL 5 dimensions questionnaire;* FAS*: Full analysis set;* FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *Food and drug administration);* GCP: *Good clinical practice*; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate);* HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment*); ITT: *Intention to treat*; IXRS: *Interactive voice and web response system;* LOCF: *Last observation carried forward*; LSMEANS: *Least squares means*; MDRD: *Modification of diet in renal disease*; MMRM: *Mixed model for repeated measures*; MRT: Magnetresonanztomografie; MWD: Mittelwertdifferenz; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; *qd:* Einmal täglich *(*lat. *quaque die);* SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. *ST-elevation myocardial infarction*); PPS: *Per-protocol set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

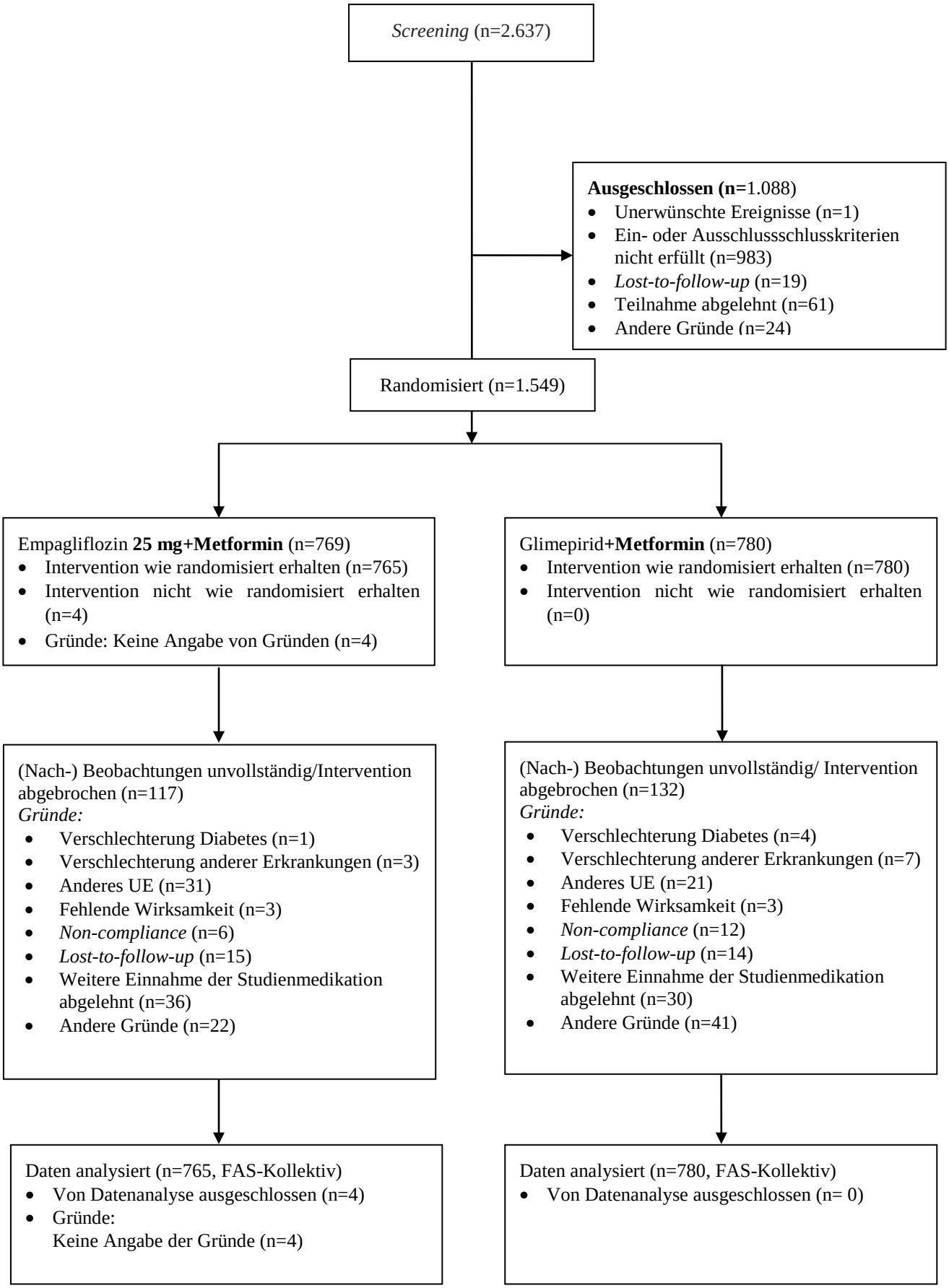


Abbildung 4-6: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT - Studie 1245.28

Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1275.1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Effizienz, Sicherheit und Verträglichkeit von den Kombinationspräparaten Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg bzw. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg im Vergleich zu den einzelnen Präparaten Empagliflozin 25 mg *qd*, Empagliflozin 10 mg *qd* und Linagliptin 5 mg *qd*. Hierbei galt es die Überlegenheit der Kombinationspräparate Empagliflozin/Linagliptin gegenüber den einzelnen Bestandteilen zu überprüfen. Die Untersuchung fand bei behandlungsnaiven Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle oder Patienten mit Metformin als Hintergrundbehandlung und ungenügender Blutzuckerkontrolle statt. Die Durchführung der Primäranalyse erfolgte nach Woche 24 der Studie und die finale Analyse nach Woche 52. Um die Hypothesen der primären Analyse zu testen, wurden die Null- und Alternativhypothesen auf die zwei Dosierungen der Kombinationspräparate gruppiert. Bei jeder Wirkstoffmenge gab es zwei Hypothesen, die bewertet haben, ob die Kombinationstherapie den einzelnen Bestandteilen überlegen ist. Getestete Hypothesen besaßen eine hierarchische Struktur: 1. Zuerst wurden Hypothesen im Bezug auf die hohe Dosis (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg) mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet: $H_{0,1}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{A,1}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{0,2}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 25 mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{A,2}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 25 mg von *baseline* bis Woche 24. 2. Bei Ablehnung beider Hypothesen wurden weitere Hypothesen im Bezug auf die niedrige Dosis (Empagliflozin 10 mg/ Linagliptin 5 mg) ebenfalls mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet: $H_{0,3}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5 mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{A,3}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Linagliptin 5 mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{0,4}$: Keine Änderung des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 10 mg von *baseline* bis Woche 24. $H_{A,4}$: Überlegenheit des HbA1c zwischen Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg und Empagliflozin 10 mg von *baseline* bis Woche 24. 3. Bei Ablehnung beider Hypothesen wurden weitere Hypothesen mit derselben Hierarchie ebenfalls mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Nur bei Überlegenheit des primären Endpunktes, wurde das Testen der Hypothesen für die zentralen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sekundären Endpunkte fortgesetzt.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg vs. Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg vs.Empagliflozin 25 mg vs. Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 3 globale und keine lokale Protokolländerungen. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: • Statt des *randomised set*, Verwendung des FAS als ITT Population auf Wunsch der FDA. Zusätzlich wurden 30 Patienten in der Studie eingeschlossen, um die erwartete Anzahl des Studienabbruchs vor der ersten Messung des HbA1c während der Behandlung abzudecken. • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen die DPP4-Inhibitoren wurden als Ausschlusskriterium ergänzt. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde Veränderung des HbA1c von *baseline* bis Woche 24 zur sekundären Analyse des FAS inklusive FAS-*completers* ergänzt. • Patienten mit einem HbA1c-Wert <7% von Studienbeginn bis Woche 24 wurden als ein zentraler sekundärer Endpunkt neu definiert. • Vergleich zwischen den Kombinationspräparaten und Empagliflozin im Bezug auf die Veränderung des Körpergewichtes von Studienbeginn bis Woche 24 wurde als ein zusätzlicher Endpunkt definiert. • Alle bestätigenden Analysen der primären und zentralen sekundären Endpunkte sollten in Woche 24 durchgeführt werden. • Labortests wurden hinzufügt. Die Beschreibung zur klinischen Auswertung von Leberschäden wurde korrigiert. • Bei vermuteter Bauchspeicheldrüsenentzündung sollte die Studie abgebrochen werden. • UE von besonderem Interesse inklusive protokollspezifischer und zusätzlicher Ereignisse (Krebserkrankung, Neoplasien und Volumenverlust) wurden definiert. • Einsatz von *rescue*-Medikation wurde als zusätzlicher Endpunkt statt als Sicherheitsendpunkt dargestellt. • Eine Sensitivitätsanalyse zu Woche 24 wurde anhand der FAS-Population (Daten nach Woche 52) durchgeführt, um die Analysen der primären und sekundären Endpunkte zu bestätigen. • Entsprechend einer Forderung der FDA wurde die MMRM Methode als Alternative zur LOCF Methode für die primäre Analyse in Woche 24 berücksichtigt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit diagnostiziertem T2DM • Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der *screening*-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. • Patienten auf Diät und mit einem Trainingsplan. • Behandlungsnaive Patienten (d.h. keine OAD-Therapie, kein GLP-1-Analogon oder Insulin innerhalb zwölf Wochen vor der Randomisierung) **oder** zuvor erfolgte Behandlung mit Metformin. Die angewandte Metformin-Dosis betrug mindestens 1.500 mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis oder die maximale Dosis gemäß dem lokalen Label (unveränderte Therapie innerhalb zwölf Wochen vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung). • HbA1c beim *screening*: HbA1c ≥7,0% und ≤10,5% (≥53,0 mmol/mol und ≤91,3 mmol/mol) • Alter beim *screening* ≥18 Jahre • BMI beim *screening* ≤ 45 kg/m² <u>Ausschlusskriterien</u> • Während der *run-in*-Phase des Placebos, unkontrollierte Hyperglykämien mit einem Glukosespiegel von >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) nach einmaligem nächtlichen Fasten und einer zweiten bestätigenden Messung am nächsten Tag • Therapien mit anderen Antidiabetika innerhalb zwölf Wochen vor der Randomisierung (ausgenommen der Therapie mit Metformin definiert in den Einschlusskriterien) • Akutes Koronarsyndrom (non-STEMI, STEMI und instabile *Angina pectoris*), Schlaganfall, oder transiente ischämische Attacke innerhalb drei Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung • Angenommene Lebererkrankung, definiert nach der Serumkonzentration von SGOT, SGPT oder alkalischer Phosphatase höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs; bestimmt während des *screening* und/oder *run-in*-Phase • Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als eGFR<60 ml/min (MDRD Formel); bestimmt während des *screening* und/oder *run-in*-Phase • Bariatrische Eingriffe innerhalb der letzten zwei Jahre oder andere gastrointestinale Eingriffe, die eine chronische Malabsorption hervorrufen könnten • Maligne Vorerkrankung (außer Basalzellkarzinom) oder Krebstherapie in den letzten fünf Jahren • Plasmazelldyskrasie oder andere Funktionsstörungen, die eine Hämolyse oder instabile rote Blutzellen verursachten (z.B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) • Kontraindikation zu Metformin gemäß dem lokalen Label (geeignet nur für die Patienten mit Metformin Hintergrundbehandlung) • Anti-Adipositas-Behandlung innerhalb der drei Monate vor Einwilligung oder andere Behandlungen (z.B. operative Eingriffe, aggressive Diäten) zum Zeitpunkt des *screenings*, die zu einem instabilen Körpergewicht führten • Behandlung mit systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sowie jegliche andere endokrine Dysfunktion, außer T2DM • Frauen in der Phase der Prämenopause (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor der Einverständniserklärung), die stillten, schwanger oder gebärfähig waren und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollten und nicht damit einverstanden waren, während der Studienteilnahme regelmäßig Schwangerschaftstests vorzuweisen • Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor Einverständniserklärung, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte oder jeder andere Zustand, der zu einer verminderten *compliance* führt • Einnahme eines Studienpräparates in einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Gabe der Medikamente im Rahmen der vorliegenden Studie oder Teilnahme an der *follow-up*-Phase einer anderen Studie (ausgenommen der Teilnahme an Beobachtungsstudien)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Jeglicher anderer klinischer Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährden könnte • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber DPP4-Inhibitoren.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multinationale, multizentrische Studie mit 212 Studienzentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Italien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA).
Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Offene Placebo-run-in-Phase 2 Wochen.

Behandlung mit Studienmedikation: 52 Wochen

<u>Behandlung in der behandlungsnaiven Subpopulation:</u>
• Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 25 mg oder
• Empagliflozin 10 mg oder
• Linagliptin 5 mg oder
• Gleich aussehendes Placebo
Orale Einnahme qd, Filmtabletten.

<u>Behandlung in der Metformin Subpopulation:</u>
• Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg oder
• Empagliflozin 25 mg oder
• Empagliflozin 10 mg oder
• Linagliptin 5 mg oder
• Gleich aussehendes Placebo,
Orale Einnahme qd, Filmtabletten..</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>1</td><td>-3 (screening)</td><td>-28</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2 (Placebo-run-in)</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>43</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>85</td></tr>
<tr><td>6</td><td>18</td><td>127</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>169</td></tr>
<tr><td>8</td><td>32</td><td>225</td></tr>
<tr><td>9</td><td>40</td><td>281</td></tr>
<tr><td>10</td><td>52</td><td>365</td></tr>
<tr><td>11</td><td>56 (follow-up)</td><td>393</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Hauptzielparameter HbA1c wurde bei allen Visiten erhoben, außer bei Visiten 2 (Placebo-*run-in*) und 11 (*follow-up*). Als zentraler sekundärer Endpunkt wurde die Nüchternplasmaglukose bei allen Visiten außer beim *screening* erhoben. Das Körpergewicht wurde bei den Visiten 1 (*screening*), 3, 7 und 10 erfasst. Primärer Endpunkt Änderung des HbA1c (%) von *baseline* bis Woche 24 (*baseline* ist der letzte Wert vor der Randomisierung). Wesentliche sekundäre Endpunkte • Änderung der Nüchternplasmaglukose von *baseline* bis Woche 24 • Änderung des Körpergewichtes von *baseline* bis Woche 24 (Kombinationspräparate im Vergleich zu Linagliptin) • Erreichen der *treat-to-target responder*-Wirksamkeit gemessen an dem HbA1c-Wert von <7,0% (<53,0 mmol/mol) nach 24 Wochen. Weitere sekundäre Endpunkte: (c71) • Erreichen der *treat-to-target responder*-Wirksamkeit gemessen an dem HbA1c-Wert von <7,0% (<53,0 mmol/mol) nach 52 Wochen und an dem HbA1c-Wert von <6,5% (<47,5 mmol/mol) nach 24 Wochen bzw. 52 Wochen • Erreichen der relativen *responder*-Wirksamkeit durch Reduktion des HbA1c um mindestens 0,5% (5,5 mmol/mol) nach 24 Wochen bzw. 52 Wochen • Änderung des HbA1c von *baseline* bis Woche 52 und im Laufe der Studie • Änderung der Nüchternplasmaglukose von *baseline* bis Woche 52und im Laufe der Studie • Änderung des Körpergewichtes von *baseline* bis Woche 24 (Kombinationspräparate im Vergleich zu Empagliflozin) • Änderung des Körpergewichtes von *baseline* bis Woche 52 und in der *follow-up* Phase (Woche 56) • Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bis Woche 24 bzw. Woche 52 sowie in der *follow-up* Phase (Woche 56) • Änderung des SBP und DBP von *baseline* bis Woche 24 bzw. Woche 52. Endpunkte, die auf Biomarkern basieren (nur für die behandlungsnaive Studiengruppe) • Änderung des Nüchternplasmainsulins und des HOMA Index von *baseline* bis Woche 24. Sicherheitsrelevante Endpunkte • UE • UE von besonderem Interesse inklusive Hypoglykämien, Harnwegsinfektionen und genitalen Infektionen, Volumenverlust und Malignität, sowie protokollspezifischen signifikanten unerwünschten Ereignissen (Leberschädigung, verminderte Nierenfunktion, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautreaktionen und Pankreatitis) • Kardiovaskuläre Ereignisse • Änderungen klinischer Laborwerte und Vitalparameter von *baseline*. Pharmakokinetische Endpunkte • Niedrigste *steady-state*-Plasmakonzentration von Empagliflozin und Linagliptin bei den Visiten 4, 5 und 7.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche Endpunkte • Einsatz von *rescue*-Medikation • Patientenberichtete Zielgrößen inklusive mittlerer EQ-5D *Visual Analogue Scales* und Index *Scores* zum Gesundheitszustand im Laufe der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf früheren Ergebnissen mit Empagliflozin wurde zur Berechnung des Stichprobenumfangs eine Effektgröße von 0,5% mit einer Standardabweichung von 1,05% angenommen. Um einen Unterschied zwischen den Kombinationspräparaten und den einzelnen Komponenten Empagliflozin 10 mg, 25 mg sowie Linagliptin mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 für jede primäre Hypothese zeigen zu können und mit der Annahme, dass HbA1c-Werte normalverteilt sind, wurde eine Stichprobe von 130 Patienten benötigt. Diese hätte eine *power* ≥97% für einen paarweisen Vergleich und eine Gesamt-*power* von ≥89%. Mit einer angenommenen *drop-out*-Rate von 2% musste die Fallzahl aus 266 Patienten pro Studienarm bestehen (133 behandlungsnaive Patienten und 133 Patienten mit Metforminbehandlung). Für diese Studie mit 5 Studienarmen wurde die Stichprobe auf insgesamt 1.330 randomisierten Patienten kalkuliert, d.h. 665 randomisierte Patienten pro Subgruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt. Die Analyse des primären Endpunktes und sämtliche Endpunkte mit Woche 24 als *cut-off* wurden nach Woche 24 ausgewertet. Die Studie wurde planmäßig (52 Wochen Behandlungszeit mit Woche 24 als *cut-off* und 4 Wochen *follow-up*) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Verpackung und Beschriftung der Studienmedikamente wurde durch den Sponsor organisiert. Die Randomisierung wurde mithilfe eines validierten Systems erstellt. Dieses involvierte einen Pseudo-Zufallsnummerngenerator und eine mitgelieferte Verschlüsselungsnummer, so dass die Allokation der Medikamentennummern zur Therapie sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe war durch das System IXRS (*integrated phone and webdrug management*) bestimmt. Die Nummer der zugeordneten Medikamente wurde in das eCRF eingetragen und das entsprechende Medikamenten-Kit wurde an den Patienten geliefert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Untersuchungsgruppen je nach Subpopulation (behandlungsnaiv oder Metforminbehandlung) lag bei 1:1:1:1:1. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c beim *screening* (<8,5%; ≥8,5%), der Nierenfunktion beim *screening* (eGFR≥90 ml/min/1,73 m²; 60-89 ml/min/1,73 m²) und der geografischen Region (Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika). Um eine ungleiche Verteilung zu verhindern, wurden Zehner-Blöcke zur Randomisierung (Blockrandomisierung) genutzt und den Strata zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die zugeteilte Medikamentennummer wurde in das eCRF eingegeben, so dass das entsprechende Medikamentenpaket dem Patienten übergeben werden konnte. Dieses Verfahren wurde gewählt, damit alle relevanten Teilnehmer an dieser Studie hinsichtlich der Therapie verblindet waren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8a.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Placebo-*run-in*-Phase dieser Studie war einfach verblindet, d.h. die Patienten wussten nicht, dass sie ein Placebo für jede mögliche Therapie erhielten. Die randomisierte Studie erfolgte doppelt verblindet, sodass nach der Randomisierung weder Patient, noch Prüfarzt, noch eine andere Person, die an der Studienauswertung beteiligt war oder ein Interesse an der Studie hatte, die tatsächliche Behandlung des Patienten kannte. Da die Daten für die primären Analysen zur Auswertung während der laufenden Studie nach 24 Wochen entblindet worden sind, wurden Prozesse eingeführt, die die Studienintegretät bewahren sollten und sicher stellten, dass keine ethischen Aspekte verletzt worden sind. Die Vertraulichkeit der Ergebnisse wurde bis zur Entblindung der Studie für die finale Analyse erhalten. Keiner der Prüfärzte, der Patienten oder des Studienpersonals, falls diese an den finalen Analysen der Studie teilgenommen haben, hatte Zugriff auf die Daten aus den primären Analysen. Alle Personen, die Zugriff auf die Auswertungen der primären Analysen hatten, mussten eine Verschwiegenheitserklärung unterzeichnen. Die Studienprogrammier und die medizinischen Studienschriftsteller blieben verblindet bis zum Zeitpunkt des primären *data base lock*. Der Studienstatistiker wurde entblindet, um die Analyse in Woche 24 durchführen zu können. Die Aufgaben des Statistikers wurden für den weiteren Verlauf der Studie von einem verblindeten Co-Studienstatistiker übernommen. Eine Entblindung im Notfall war durch einen Sicherheitsentschlüsselungscode für die Prüfärzte mittels IXRS möglich. Auf die Entblindung sollte nur in einer Notfallsituation zugegriffen werden, wenn die Identifikation der Studienmedikamente für den Prüfarzt notwendig war, um eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten oder um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Sobald der Code eines Patienten gebrochen wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Hierbei musste der Grund der Entblindung, zusammen mit dem Datum und Initialien der Person, die die Entblindung initiiert hat, auf der entsprechenden Seite des eCRF dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pro Patient wurden täglich fünf Tabletten entsprechend einem *double-dummy*-Design verabreicht. Nur eine Tablette entsprach der zugeordneten Therapie (z.B. Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg) und die restlichen enthielten ein gleichaussehendes Placebo (z.B. Placebo entsprechend Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg, Linagliptin 5 mg).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Populationen</u> *Screened patient* Set: Alle Patienten, die ihre Einverständniserklärung gegeben haben und an mindestens einer *screening*-Prozedur bei Visite 1 teilgenommen haben. Randomisierungsset: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation eingenommen haben. *Treated* Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis randomisierter Studienmedikation erhalten haben. FAS: Alle randomisierten Patienten, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt worden sind, mit mindestens einem HbA1c-*baseline*-Wert und mit mindestens einem HbA1c-Wert während der Behandlung. FAS-*completers* (Woche 24 und 52): Alle Patienten des FAS, die die Mindestdauer der Behandlung (24 Wochen: 161 Tage; 52: 357 Tage) absolvierten und die Studie nicht vorzeitig abbrachen. PPS (Woche 24): Alle Patienten des FAS, die keine bedeutende Protokollverletzung aufwiesen. PPS-*completers* (Woche 24): Alle Patienten aus dem PPS, die mindestens 161 Tage der Behandlung absolvierten. Statistische Auswertungen erfolgten separat für die behandlungsnaive und die mit Metformin behandelte Studiengruppe. <u>Primäre Analyse</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* während Woche 24, mit Behandlung, geografischer Region und Nierenfunktion zu *baseline* als festen Effekten und dem *baseline*-HbA1c als linearer Kovariablen. Die primäre Analyse wurde am FAS-Kollektiv durchgeführt unter Verwendung von LOCF. Werte der Patienten, nachdem diese die *rescue*-Medikation eingenommen hatten, wurden ausgeschlossen und mit dem LOCF-Vorgehen ersetzt. <u>Sekundäre Analysen</u> Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt: Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von FAS (24 Wochen), FAS-*completers* (24 Wochen und 52 Wochen), PPS (24 Wochen) und PPS-*completers* (24 Wochen) zur Abbildung der Auswirkungen von Protokollverletzungen und vorzeitigem Studienabbruch auf den primären Endpunkt. Verwendung des gleichen statistischen Modells für die finale Analyse mit dem finalen Datenset. Zusätzlich: Beschränktes Maximum-*Likelihood*-basierendes MMRM anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d.h. nur tatsächlich beobachtete Fälle; Woche 24 und 52). Das Modell beinhaltete Behandlung, Nierenfunktion, geografische Region, Visite sowie die Interaktion Visite/Behandlung als feste Klassifizierungsparameter und HbA1c als lineare Kovariable. <u>Analyse der zentralen sekundären Endpunkte</u> Der wesentliche sekundäre Endpunkt Köpergewicht wurde über einen Hierarchietest mit dem ANCOVA-Modell analysiert. Der *treat-to-target* Endpunkt HbA1c <7,0% wurde anhand der logistischen Regression analysiert. Subgruppenanalysen wurden für die primären und die zentralen sekundären Endpunkte durchgeführt. Subgruppen wurden in Alter, *baseline*-HbA1c,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geografische Region, Geschlecht und Nierenfunktion eingeteilt. Weitere Endpunkte im Bezug auf die Wirksamkeit wurden deskriptiv beschrieben. Für sekundäre Endpunkte wie Blutdruck und Hüftumfang wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Restliche *treat-to-target* Endpunkte und der Einsatz von *rescue*-Medikation wurden mithilfe der logistischen Regression analysiert. Zusätzlich wurde der erstmalige Einsatz der *rescue*-Medikation über die Kaplan-Meier-Überlebenskurve im Vergleich zum Log-Rank Test dargestellt. Für die Endpunkte Harnweginfektionen und genitale Infektionen wurde die Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Für Lipidparameter wurden ANCOVA-Analysen verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für primäre und wesentliche sekundäre Wirksamkeitsparameter durchgeführt. ANCOVA-Modelle wurden für jede Subgruppe separat angepasst. Subgruppenanalysen des primären Endpunkts wurden adjustiert auf Therapie, *baseline*-HbA1c-Wert, Nierenfunktion, geografische Region, Subgruppe und Interaktionsdauer. Folgende Subgruppen wurden untersucht: Alter, HbA1c, BMI, Gewicht, geografische Region, Rasse, Geschlecht, ethnische Herkunft, Diabetesdauer, Nierenfunktion, Hypertonie in Vorgeschichte, HOMA-IR, HOMA-IS. Signifikante Subgruppenanalysen wurden mit einem Forest-Plot für jeden Endpunkt (p<0,1) grafisch dargestellt. Kleine Subgruppen (≤ 35 Patienten) wurden von der ANCOVA ausgeschlossen.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer a) Randomisierte Patienten Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 141 Empagliflozin 10 mg: 140 Linagliptin 5 mg: 132 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 135 Empagliflozin 10 mg: 134 Linagliptin 5 mg: 135 b) Behandelte Patienten Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 141 Empagliflozin 10 mg: 140 Linagliptin 5 mg: 132 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 137 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 136 Empagliflozin 25 mg: 135 Empagliflozin 10 mg: 134 Linagliptin 5 mg: 135 c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Subpopulation Metformin: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 134 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 135 Empagliflozin 25 mg: 140 Empagliflozin 10 mg: 137 Linagliptin 5 mg: 128 Subpopulation Behandlungsnaive: Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg: 134 Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg: 135 Empagliflozin 25 mg: 133 Empagliflozin 10 mg: 132 Linagliptin 5 mg: 133
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe unten: CONSORT Flussdiagramm..
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 08/2011 bis 09/2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*); BMI: *Body Mass Index*; CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* eCRF: *Electronic case report form);* EQ-5D: *EuroQOL 5 dimensions questionnaire;* FAS*: Full analysis set;* FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *Food and drug administration);* GCP: *Good clinical practice*; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate*;* HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment*); ITT: *Intention to treat*; IXRS: *Interactive voice and web response system;* LOCF: *Last observation carried forward*; MDRD: *Modification of diet in renal disease*; MMRM: *Mixed model for repeated measures*; MRT: Magnetresonanztomografie; OAD: Orale Antidiabetika; *qd:* Einmal täglich (lat. *quaque die);* SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. *ST-elevation myocardial infarction*); PPS: *Per protocol set*); UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar

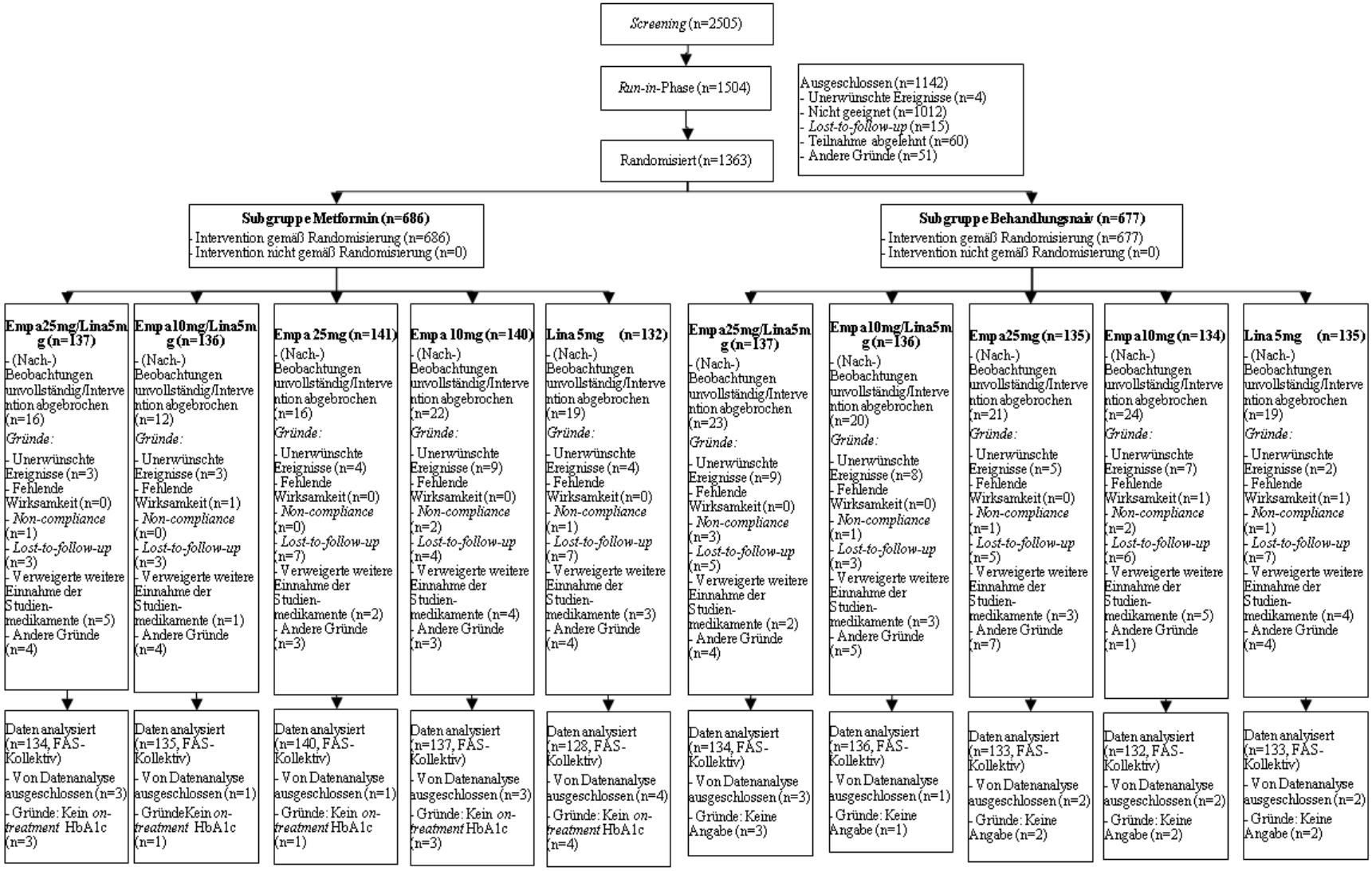


Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1275.1

Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziele waren die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5 mg/Tag) vs. Glimepirid (1 – 4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle unter einer Vortherapie mit Metformin allein oder Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum Hypothesen nach 104-wöchiger Behandlung: Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, multinational, randomisiert, doppelblind, *double-dummy*, Parallelgruppen, mit aktiver Vergleichsgruppe. Behandlungsdauer 104 Wochen nach sechswöchiger Auswaschphase (Patienten, die mit Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren) und einer zweiwöchigen Placebo-*run-in*-Phase und gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Durch *amendments* zum Prüfplan wurden die folgenden für die Methodik relevanten Änderungen vorgenommen: Definition von Leberenzymerhöhungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und die Niere betreffende Ereignisse als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (events of interest) Anpassung der Definition der Hypoglykämie an neue Leitlinien der FDA und EMA Einführung zusätzlicher Zeitpunkte für die Bestimmung von Biomarkern Aktualisierung der *event adjudication endpoints* anhand der Empfehlungen des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* July 2008. Ergänzung konfirmatorischer Hypothesen für die geplante Zwischenauswertung Änderung der Fallzahl aufgrund neuer Erkenntnisse zur Wirksamkeit der DPP-4-Inhibitoren Hinzufügung zweier zentraler sekundärer Endpunkte (Körpergewicht und hypoglykämische Ereignisse) – hierarchische Testung auf Überlegenheit von Linagliptin Hinzufügung der Bestimmung von *alpha*-Insulin, *alpha*-GAD65, *alpha*-IA-2 und *alpha*-ICA zur Untersuchung des Einflusses von Linagliptin bzw. Glimepirid auf die *beta*-Zell-Autoimmunität

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Nationale *amendments* zum Prüfplan, die Ein- bzw. Ausschlusskriterien betreffen, siehe Punkt 4a)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche und weibliche Patienten mit T2DM Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum Seit zehn Wochen unveränderte antidiabetische Vorbehandlung Stabile Tagesdosis von Metformin von ≥1.500 mg (oder geringer bei Einnahme der maximalen tolerierten Dosis) Während der Studienteilnahme unveränderte Tagesdosis von Metformin HbA1c bei der *screening*-Untersuchung: Patienten mit *wash-out*-Phase*:* ≥6,0 - ≤9,0% (Niederlande: ≥6,5% - ≤8,5%; lokales *amendment* zum Prüfplan) Patienten ohne *wash-out*-Phase: ≥6,5 - ≤10,0% (Niederlande: ≥6,5 - ≤8,5%) HbA1c am Beginn der *run-in*-Periode ≥6,5 - ≤10,0% Alter beim *screening* ≥18 bis ≤80 Jahre BMI beim *screening* ≤40 kg/m^2 (Niederlande: ≥25 - ≤40 kg/m^2) Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA innerhalb von sechs Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Leberfunktionseinschränkung SGOT, SGPT oder AP höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber den Prüfsubstanzen (Linagliptin, Glimepirid) oder ihrer Inhaltsstoffe Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1-Analoga/Rezeptoragonisten, Insulin oder Präparaten zur Gewichtsreduktion (z. B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb von drei Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von sechs Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Alkoholabusus innerhalb von drei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte; Drogenabhängigkeit Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von zwei Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >1,5 mg/dl) Hereditäre Galaktoseintoleranz Zusätzlich in Frankreich (lokales amendment zum Prüfplan): Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatinin-*clearance* <60 ml/min) Zusätzlich in UK (lokales *amendment* zum Prüfplan): Diabetes mellitus Typ 1, Diabetisches Koma oder Ketoazidose, bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Sulfonylharnstoffen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 209 Studienzentren in 16 Ländern (Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Ungarn, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, Großbritannien, USA). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (*Oracle Clinical Remote Data Capture System*).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Bei Vorbehandlung mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum:</u> *Wash-out* sechsWochen, offene Placebo-*run-in*-Phase zwei Wochen. <u>Bei Vorbehandlung mit Metformin:</u> Offene Placebo-*run-in*-Phase zwei Wochen. <u>Behandlung:</u> Unveränderte Weiterbehandlung mit Metformin. Behandlung mit Studienmedikation 104 Wochen (mit Dosistitration der Vergleichstherapie (Glimepirid) in den ersten zwölf Wochen). Linagliptin: Tabletten 5 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung: 1 Tablette/Tag Glimepirid: überkapselte Tabletten 1 – 4 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung 1 – 4 mg/Tag Behandlung mit Linagliptin-Tablette plus Glimepirid-Placebo oder Glimepirid überkapselte Tablette plus Linagliptin-Placebo
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: Nr. der Visite / Studienwoche / Tage ab Randomisierung Ia und Ib / -8 (*screening*) / -56 2 / -2 / -14 3 / / 0 4 / 4 / 28

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**

5	8	56
6	12	84
7	16	112
8	28	196
9	40	280
10	52	364
11	65	455
12	78	546
13	91	637
14	104	728
15	105 (*follow-up*)	735

HbA1c, der Hautptzielparameter, wurde bei allen Visiten außer Ib und 15 (*follow-up*) bestimmt.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des standardisierten Selbstbeurteilungsbogens EQ-5D erhoben, die Therapiezufriedenheit mit dem standardisierten Selbstbeurteilungsbogen DTSQ.

Primäre Endpunkte:

Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* zu Woche 52 und zu Woche 104 (*baseline* bedeutet letzter Wert vor Randomisierung).

Sekundäre Endpunkte:

- Änderung des Körpergewichts von *baseline* bis Woche 104 (zentraler sekundärer Endpunkt)
- Hypoglykämische Episoden während der 104-wöchigen Behandlungszeit
- Änderungen des Nüchternblutzuckers im Plasma von *baseline* bis Woche 104 (zentraler sekundärer Endpunkt)
- Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% nach 104 Wochen
- Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5% nach 104 Wochen
- HbA1c-Reduktion über die Studiendauer
- MTT: Veränderung des zwei Stunden post-prandialen Glukosewertes von *baseline* bis Woche 104

Weitere Endpunkte:

- Persistenz (*Coefficient of Durability*) der HbA1c-Response bei Patienten mit mindestens zwei Werten nach Woche 24
- Gebrauch von *rescue*-Medikation
- HOMA-IR und Insulinsekretion (HOMA-%B) bei *baseline* und nach 104-wöchiger Behandlung
- *Disposition index* (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und *beta*-Zellfunktion bei *baseline* und nach 104 Wochen)
- Änderung des Hüftumfangs von *baseline* bis Woche 104
- Änderung der Lipidparameter (inkl. Cholesterin, LDL, HDL,

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Triglyzeride) von *baseline* bis Woche 104 • Pharmakokinetik und –dynamik von Linagliptin • Veränderung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses im Plasma während der Behandlung • MTT • AUC Glukosekonzentrations-Zeitkurve, AUC Insulin, AUC C-Peptid, AUC Insulin/AUC Glukose bei *baseline* und Woche 104 und Veränderung dieses Verhältnisses unter der Behandlung • EQ-5D und DTSQ status version bei *baseline* (Visite 3), Visite 5 und Visiten 7 – 14 • HCRU bei *baseline* (Visite 3) und Visiten 5 – 14 (für pharmakoökonomische Berechnungen) • Betazell-Autoantikörper-Profil • Autoantikörper gegen Insulin <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbruch wegen UE • Klinisch relevante Verschlechterung oder neue Befunde bei der körperlichen Untersuchung, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsrate) gegenüber *baseline* • Klinisch relevante Veränderungen oder neue Befunde im EKG, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Laborwerten • Kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder andere myokardiale Ischämie, Tod aus kardiovaskulärer Ursache inkl. Schlaganfall)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s.o. Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ursprüngliche Fallzahlschätzung: 570 Patienten pro Gruppe - 90% *power* – erwartete Differenz der HbA1c-Reduktion von 0,1% - Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0,35% - einseitiges α von 0,025 für Test auf Nicht-Unterlegenheit. Erhöhung der Fallzahl auf 707 Patienten pro Gruppe aufgrund des inferentiellen Testens bei der Zwischenanalyse nach 52 Wochen und der daraus resultierenden α-Adjustierung (zwei primäre Endpunkte, α=0,0125 einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Gesamte Studie:</u> Neue toxikologische Erkenntnisse oder SUE, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren Zeitplan nicht eingehalten (z. B. Rekrutierungszeit doppelt so lang wie geplant) <u>Einzelner Patient:</u>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Rücknahme der Einverständniserklärung Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation, die einen Einfluss auf die Studienbehandlung haben kann Patient kann aus medizinischen Gründen nicht weiter teilnehmen (z. B. Operation, UE, andere Erkrankungen) NPG-Wert >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) während der *wash-out-*/Placebo-*run-in*-Phase (bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) NPG-Wert >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) (bestimmt im Prüfzentrum und bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) trotz Einnahme der *rescue*-Medikation HbA1c >8,5% trotz Einnahme der *rescue*-Medikation Hypoglykämie, die den Patienten auf Dauer gefährdet hätte (z. B. wiederholte hypoglykämische Episoden)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS*;* IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1-Randomisierung Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt der dritten Visite. Stratifizierung nach HbA1c (<8,5% versus ≥8,5%) (Ergebnis der Untersuchung zu Beginn der Placebo-*run-in*-Phase) und vorangegangener antidiabetischer Behandlung (Metformin-Monotherapie, Metformin-Kombinationstherapie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Zugang zum Randomiserungscode wurde auf einen bestimmten Personenkreis beschränkt. Er wurde kontrolliert und dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s.o. Punkt 8a Investigator mittels IVRS. Ein Anruf beim IVRS-Provider war während der doppelblinden Behandlungsphase bei jeder Visite erforderlich, um eine neue Medikamenten-Packungsnummer zu erfragen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS). Die Tabletten bzw. Kapseln und die dazugehörigen Placebo-Tabletten und –kapseln (*double-dummy*-Design) hatten ein identisches Aussehen. Der Zugriff auf den Randomisierungscode (via IVRS) war beschränkt und zu dokumentieren. Lediglich die Placebo-*run-in*-Phase war nicht verblindet. Die Placebo-Kapseln und Placebo-Tabletten waren von identischem

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Aussehen (*double-dummy*-Design). Medikamentenzuteilung und Dosisanpassungen erfolgten über ein interaktives Sprachdialogsystem. Darüber hinaus war sichergestellt, dass die Ergebnisse der Zwischenauswertung nicht kommuniziert wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	*Double-dummy*-Design
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Populationen:</u> Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten *Treated set* (TS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben *Full analysis set* (FAS): alle behandelten Patienten, die eine *baseline*-Messung und mindestens eine Messung des HbA1c-Wertes während der Behandlung hatten FAS-*completers:* alle Patienten aus dem FAS, die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen *Per-protocol set* (PPS): alle Patienten des FAS, die keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen PPS-*completers:* alle Patienten aus dem PPS die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen MTT-Set: alle Patienten des FAS, die einen validen MTT bei *baseline* und mindestens einen validen MTT (valider NPG-Wert und zwei Stunden postprandiale Glukose-Werte) während der Behandlung aufwiesen <u>Primäre Analysen</u> ANCOVA: Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von *baseline* bis Woche 104 (Woche 52 in Interimanalyse), klassifiziert nach Behandlung und antidiabetischer Vorbehandlung mit *baseline*-HbA1c als lineare Kovariate. Am FAS-Kollektiv durchgeführt mit LOCF. *Baseline*-HbA1c-Werte wurden nur fortgeschrieben bei Patienten, die vor der ersten Bestimmung nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation *rescue*-Medikation eingenommen hatten. Fehlende Werte bei Verläufen wurden interpoliert auf der Basis des letzten vor und des ersten nach dem fehlenden Wert gemessenen Wertes. Werte nach Einnahme von *rescue*-Medikation während der Doppelblindphase der Studie wurden als fehlend gewertet und durch die LOCF-Methode ersetzt. Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit: Zweiseitiges 97,5% KI für den Behandlungseffekt (Veränderung HbA1c gegenüber *baseline*) von Linagliptin minus Effekt von Glimepirid. Die Nullhypothese war zu verwerfen, wenn das KI unterhalb der Non-Inferioritätsgrenze von 0,35% lag. <u>Sekundäre Analysen</u> HbA1c-Veränderung in Woche 104 <u>Sensitivitätsanalysen</u> Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		PPS, FAS-*completers* und PPS-*completers* (um den Einfluss von Protokollverletzungen und vorzeitigem Therapieabbruch auf den primären Endpunkt zu ermitteln). Zusätzlich: MMRM anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d. h. nur *observed cases*). Das Modell beinhaltete Behandlung, Visite, Interaktion Visite/Behandlung, antidiabetische Vorbehandlung, HbA1c als lineare Covariate. ANCOVA zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt über den gesamten HbA1c-Bereich und Zahl der antidiabetischen Vormedikationen; Prüfung auf Interaktion mit diesen Covariaten. HbA1c-Änderung gegenüber *baseline* mittels LOCF mit Werten nach Einnahme der *rescue*-Medikation als *observed cases* (LOCF-ROC). *Post-hoc*: Wiederholung der primären HbA1c-Analyse unter Einbeziehung eines Studienzentrums in Indien (von anderen Analysen wegen grober Protokollverstöße ausgeschlossen) als Sensitivitätsanalyse. <u>Effekte von Studienzentren und Ländern</u> FAS (LOCF)-Population mittels ANCOVA mit antidiabetischer Vorbehandlung, Land und Land/ Behandlung; HbA1c als lineare Covariate. <u>Subgruppenanalysen</u> ANCOVA. Veränderung des HbA1c gegenüber für die Subgruppen Alter, Geschlecht/Gewicht, Rasse, ethnische Gruppe, geografische Region, BMI, *baseline*-HbA1c, Zahl antidiabetischer Medikamente in der Vorbehandlung, Metformindosis (<1.500 mg vs. ≥1.500 mg/Tag), Zeit seit Diagnose des Diabetes, metabolisches Syndrom bei *baseline*, *baseline*-HOMA-IR, -HOMA-%B und -Proinsulin/ Insulin *ratio*. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Körpergewicht ANCOVA. Veränderung von *baseline* zu Woche 104. FAS (LOCF). Sensitivitätsanalysen analog zu HbA1c. <u>Hypoglykämische Ereignisse</u> Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Einfluss der Behandlung auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse: logistisches Regressionsmodell. Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens: Kaplan-Meier *estimates*. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt, bei dem Ereignisse während der zwölfwöchigen Titrationsphase von Glimepirid wie auch während der ersten zwölf Wochen Behandlung mit Linagliptin nicht berücksichtigt wurden. <u>Andere Endpunkte</u> ***HbA1c-Verlauf*** ANCOVA. Am FAS-Kollektiv (LOCF) für jede Visite Plot der adjustierten (Behandlung, *baseline*-HbA1c, Vorbehandlung) mittleren Veränderung gegenüber *baseline*. ***Nüchternplasmaglukose*** Entsprechend Analysen für HbA1c. Für FAS (LOCF), PPS (LOCF), FAS-completers

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Postprandiale Glukose, Zwei-Stunden-Wert ANCOVA-Modell mit Behandlung und Vorbehandlung, HbA1c und postprandialer Glukosewert (Zwei-Stunden-Wert) bei *baseline* als Covariaten. ***Responder-Analyse*** Prozentsatz der Patienten, die die definierten Responsekriterien erfüllten. Logistisches Regressionsmodell. Odds Ratio Linagliptin / Glimepirid. ***Coefficient of durability*** Berechnet als *slope of the least-squares regression line* anhand aller ermittelten Werte für HbA1c ab der Visite in Woche 28. ANCOVA-Modell. FAS-Kollektiv. ***Rescue-Medikation*** Prozentsatz der Patienten, die eine *rescue*-Medikation anwendeten oder die Metformindosis erhöhen mussten. Logistische Regression auf Basis FAS-Kollektiv. Kaplan-Meier *survival probability estimates*. ***Gesundheitsbezogene Endpunkte*** EQ-5D, HCRU und DTSQ: deskriptive Statistik, keine statistischen Tests durchgeführt. ***Analysen zur Sicherheit*** Deskriptiv; ursprünglich keine inferentielle Analyse geplant, jedoch später *post-hoc* durchgeführt..
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um eine Erhöhung der α-Fehler-Wahrscheinlichkeit trotz multipler Testung der Endpunkte bei Woche 52 (Interimanalyse) und Woche 104 bei 0,05 zu vermeiden, Bonferroni-Korrektur: Verteilung des globalen α-Niveaus zu gleichen Teilen auf die Einzeltests (Woche 52 α=0,025 und Woche 104 α=0,025).
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Linagliptin vs. Glimepirid: a) 777 vs. 775 b) 776 vs. 775 c) 764 vs. 755 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13a
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 02/2008 bis 12/2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Prüfplan beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. *analysis of covariance*); AP: Alkalische Phosphatase ;AUC: *Area under the curve*; BMI: *Body Mass Index*; CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials;* eCRF: *Electronic case report form;* DTSQ: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire ;* EQ-5D: *EuroQOL 5 dimensions questionnaire;* FAS*: Full analysis set;* FDA: US-amerikanische Gesundheitsbehörde (engl. *Food and drug administration);* GCP: *Good clinical practice*; eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate*;* HCRU: *Health Care Resource Utilisation* ; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homöostase-Index (engl. *homeostasis model assessment*); IS: *Insulin resistance*; ITT: *Intention to treat*; IVRS: *Interactive voice response system*; IWRS: *Interactive web response system;* IXRS: *Interactive voice and web response system;* LOCF: *Last observation carried forward*; MMRM: *Mixed model for repeated measures*; MRT: Magnetresonanztomografie; MTT: *Meal Tolerance Test*; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; *qd:* Einmal täglich (lat. *quaque die*); SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; STEMI: Herzinfarkt mit ST-Erhöhung (engl. *ST-elevation myocardial infarction*); PPS: *Per-protocol set*; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; TIA: Transiente ischämische Attacke

Quelle: CTR 1218.20

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

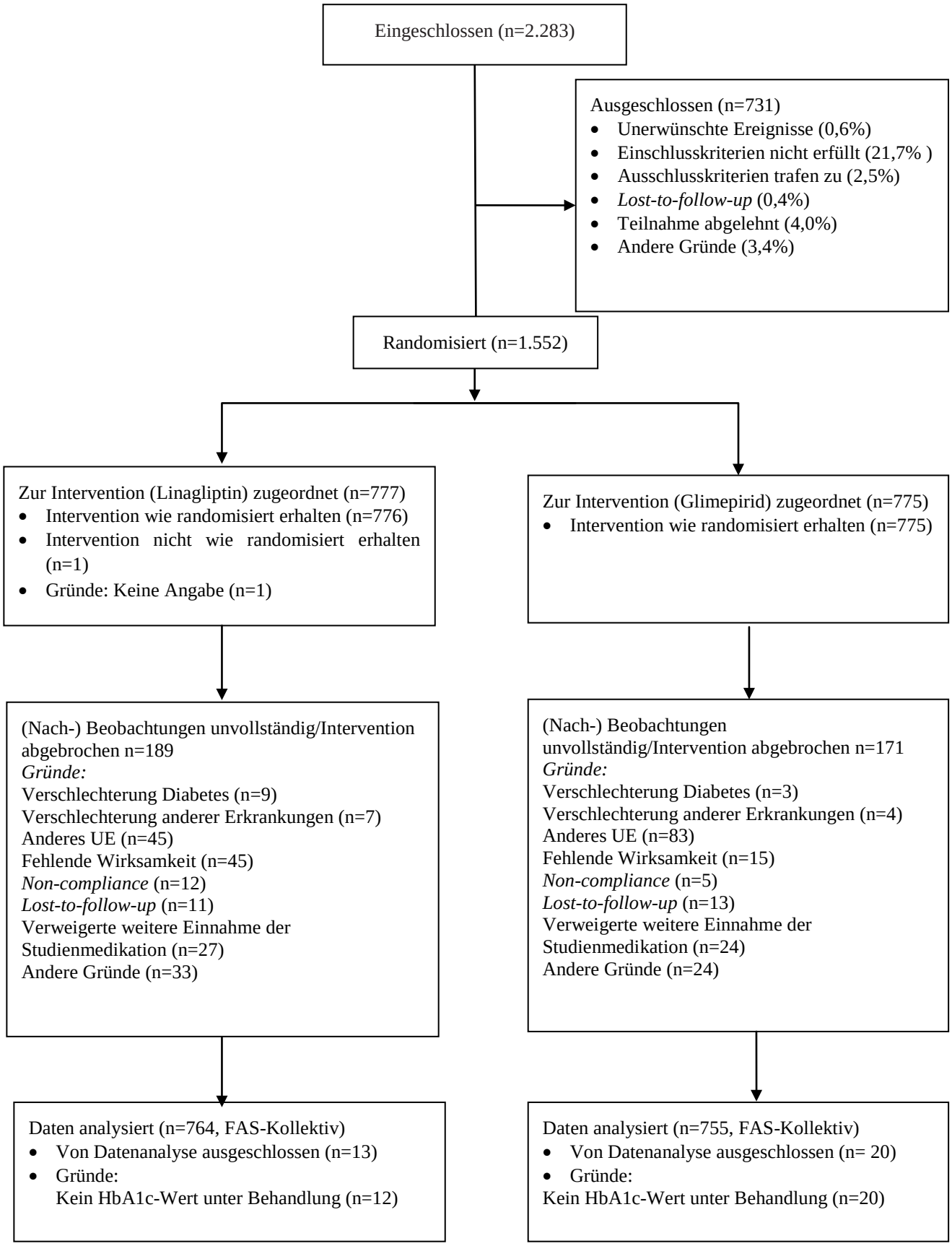


Abbildung 4-8: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 1218.20

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.23

Studie: 1245.23

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012c)	1245.23

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise stratifiziert nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%),

Nierenfunktion beim *screening* (normale Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; moderate Niereninsuffizienz eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderung im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: MACE-3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1245.28

Studie: 1245.28

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2014f)	**1245.28**

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m², <90 ml/min/1,73 m²) und geografischer Region (Europa

inklusive Südafrika, Nordamerika, Lateinamerika, Asien). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Kodierungen wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Es kann

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

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1275.1

Studie: 1275.1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2013d)	**1275.1**

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte separat für behandlungsnaive und mit Metformin-vorbehandelte Patienten nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%), Nierenfunktion beim *screening* (normale

Nierenfunktion eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²; leichte Niereninsuffizienz eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) und Region (Asien, Europa, Nordamerika, Lateinamerika). Um eine gleichmäßige Verteilung prognostischer Faktoren in den Studienarmen zu gewährleisten, wurde die Gruppenzuteilung blockweise in Zehner-Blöcken auf die Strata randomisiert durchgeführt. Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1. Eine Randomisierungsliste wurde seperat für behandlungsnaive und Metformin-vorbehandelte Patienten erstellt. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das der Studienmedikation eine pseudo-zufällige Nummer zusammen mit einer gesetzten Nummer zuteilte, sodass die Medikamentennummern gleichzeitig nicht-voraussehbar und wiederherstellbar waren. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden sind adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: MACE-3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: SUE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20

Studie: 1218.20

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Boehringer Ingelheim 2012a)	**1218.20**

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Vergleichsstudie

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, welche Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, welche Behandlung verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**
Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie. Die Stratifizierung erfolgte nach HbA1c beim *screening* (<8,5%, ≥8,5%) und der antidiabetischen Vorbehandlung (Metformin als Monotherapie, Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD). Die Gruppenzuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte über ein validiertes System, das den Patienten computergeneriert einer

Behandlungsgruppe zuteilte. Die Zuteilung von Medikationsnummern wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt. Ein Zugriff auf die Randomisierungsliste wurde in jedem Fall dokumentiert. Nach der Randomisierung wussten weder der Prüfarzt, noch der Patient, noch irgendeine Person, die mit der Auswertung der Daten beauftragt war oder ein Interesse an den Ergebnissen der Studie hatte, welche Behandlung verabreicht wurde. Die Behandlung erfolgte anhand des *double-dummy*-Designs.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Veränderungen im HbA1c

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Blutdruckänderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Harnwegsinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patienten

zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Genitalinfektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: MACE-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte wussten, welcher Behandlung der Patienten zugeteilt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: