

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Behandlung von nicht ausreichend behandeltem
Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und
Bewegung bei Kindern ab 10 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	39
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	40
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte	40
4.2.5.2.2.1 Mortalität	40
4.2.5.2.2.2 Morbidität	41
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	45
4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen	45
4.2.5.2.3 Statistische Analysen	47
4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden	47
4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen	50
4.2.5.3 Meta-Analysen	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	62

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen DINAMO.....	63
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	69
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	72
4.3.1.2.1.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	75
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1	Endpunkte– RCT.....	78
4.3.1.3.1.1	Mortalität– RCT.....	81
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT.....	83
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	98
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen.....	99
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	111
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DINAMO.....	113
4.3.1.3.2.2	Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DINAMO.....	117
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm je Endpunkt für die Studie DINAMO.....	121
4.3.1.3.2.4	Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen – RCT.....	126
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	127
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	128
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	128
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	129
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	129
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	131
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	131
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	132
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	133
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	134
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	134
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	135

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	156
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	156
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	156
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	156
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	156
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	157
4.6	Referenzliste.....	158
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		166
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		171
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		174
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		177
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		286

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin auf Basis der DINAMO-Studie.....	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – DINAMO	72
Tabelle 4-11: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – DINAMO	73
Tabelle 4-12: Hintergrundtherapien der Studienpopulation zu Studienbeginn – DINAMO ...	75
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtmortalität	81
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Operationalisierung der Veränderung des HbA _{1c}	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HbA _{1c} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung des HbA _{1c} (%) im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse I: Ergebnisse für Veränderung des HbA _{1c} (%) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse II: Ergebnisse für Veränderung des HbA _{1c} (%) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (PPS [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des HbA _{1c} (%) zu Woche 26 (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Veränderung der Nüchtern glukose	90
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nüchtern glukose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD-BOCF]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung der Veränderung des Körpergewichts.....	93
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-29: Operationalisierung der unzureichenden glykämischen Kontrolle.....	96
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unzureichende glykämische Kontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-31: Ergebnisse für unzureichende glykämische Kontrolle (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Nebenwirkungen	99
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-34: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 26	102
Tabelle 4-35: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term bis Woche 26	103
Tabelle 4-36: Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52	104
Tabelle 4-37: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus DINAMO bis Woche 26	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus DINAMO....	109
Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DINAMO ...	113
Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DINAMO	117
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Veränderung des HbA _{1c} (%) im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD-BOCF]). aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125

Tabelle 4-43: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	129
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	129
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	130
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	133
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	136
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-55: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der DINAMO-Studie – Morbidität..	145
Tabelle 4-56: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der DINAMO-Studie – Nebenwirkungen	147
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	156
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DINAMO.....	242
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DINAMO	287

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schema der Behandlungsgruppierung 1 (TG1)	48
Abbildung 4-2: Schema der Behandlungsgruppierung 6 (TG6)	48
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-4: Design der Studie DINAMO	71
Abbildung 4-5: Schema der Behandlungsgruppierung 1 (TG1)	72
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der adjustierten Mittelwerte (\pm SE) der Veränderung des HbA _{1c} (%) im Vergleich zu Studienbeginn aus MMRM (mITT [OC-AD])	86
Abbildung 4-7: Patientenfluss (TG1) gemäß CONSORT – Studie DINAMO	285

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
BIcMQ	BI-customised MedDRA Query
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CT	Konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
E pooled	Empagliflozin Pooled
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FPG	Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MDI	Multiple Dose Injection
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
min	Minuten
mITT	Modified Intention-to-Treat
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement)
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MTC	Mixed Treatment Comparison
N/n	Anzahl Patienten
n. b.	Nicht berechnet
NCF	Non-completers Considered Failure
NGSP	National Glycohemoglobin Standardisation Program

Abkürzung	Bedeutung
OC-AD	Observed Cases All Data
OC-AD-BOCF	Observed Cases All Data, Baseline Observation Carried Forward
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OR	Odds Ratio
PJ	Patientenjahre
PK	Pharmakokinetik
PK/PD	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik
PPS	Per-Protocol Set
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	Quaque die (täglich)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-glucose co-transporter 2)
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TG	Treatment Grouping
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (Urine albumin to creatinine ratio)

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
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.

Am 07.12.2023 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Empagliflozin (Jardiance®) auf Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung erweitert [1].

Fragestellung

Das Ziel der Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Behandlung mit Empagliflozin (*Intervention*) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*) im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Wertes für glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}), der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid oder einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) (*Zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]*). Die Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DINAMO (*Studientypen*) mit einer Mindestdauer von 26 Wochen (*Studiendauer*) und berichtet patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*). Ergänzend wird ein Evidenztransfer zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Das Hauptziel der Behandlung eines T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist die effektive und langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels (Nüchternplasmaglukose <126 mg/dl und HbA_{1c}-Wert <7%) sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen und ggf. bereits vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen [2]. Die möglichst normoglykämienahe Senkung des Blutzuckerspiegels ist insbesondere unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Erkrankung sowie der langen Krankheitsverläufe und der daraus resultierenden schweren Folgekomplikationen von großer Bedeutung. Die Follow-up Phase der TODAY-Studie aus den USA, bei der 500 Jugendliche mit einem durchschnittlichen Beginn des T2DM im Alter von 13,3 Jahren bis zu einem mittleren Alter von 26,4 Jahren beobachtet werden konnten, gibt einen guten Überblick über die Folgekomplikationen bereits im jungen Erwachsenenalter. 60,1% der Patienten¹ hatten mindestens eine Komplikation bis zum Studienende erfahren, bei 28,4% waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen [3]. Insgesamt lag die kumulative Inzidenz einer mikrovaskulären Komplikation bei 50,0% nach neun Jahren und 80,1% nach 15 Jahren [3]. Makrovaskuläre Komplikationen treten bei Patienten mit pädiatrischem T2DM häufiger auf als bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), obwohl diese eine ähnliche glykämische Kontrolle aufweisen und teilweise einen früheren Krankheitsbeginn hatten [4]. So

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

traten bereits im Alter zwischen 40 und 49 Jahren Ereignisse wie die koronare Herzkrankheit (12,6%), Schlaganfälle (4,3%) oder sogar Tod (11,0%) mit einer hohen Prävalenz auf [5]. Es wird geschätzt, dass junge Menschen mit T2DM etwa 15 Jahre ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung verlieren könnten und schon in ihren 40er Jahren mit schweren, chronischen Komplikationen leben müssen [6].

Für die vorliegend betrachtete, vulnerable Patientenpopulation steht mit Empagliflozin nun eine effektive und sichere Therapieoption zur Verfügung, die den Blutzucker ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko effektiv senken kann und damit das Risiko für das Auftreten von diabetischen Folgekomplikationen im Erwachsenenalter reduzieren kann. Die einmal tägliche, unkomplizierte orale Einnahme verbessert die Compliance und kann den Beginn einer herausfordernden Insulintherapie hinauszögern oder vermeiden. Empagliflozin wirkt zudem gewichtsneutral bzw. -reduzierend.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzen von Empagliflozin im genannten Anwendungsgebiet wird die Zulassungsstudie DINAMO herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Das Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin² gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Somit deckt die Studie DINAMO einen Teil der patientenindividuellen Therapie im Sinne der zVT ab. Ergänzend wird ein Evidenztransfer zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Außer der DINAMO-Studie wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden RCT eingeschlossen, in denen Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, im Vergleich zur zVT über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Relevante Studien müssen eine Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin auf Basis patientenrelevanter Endpunkte ermöglichen. Als Datenquellen sind Ergebnisse aus Vollpublikationen, Studienberichten oder ausführlichen Ergebnisberichten aus einem Studienregister nötig.

² Dieser Studienarm ist in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte entsprechend der im CONSORT-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) dargestellten Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments. Das Verzerrungspotential wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzen von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren wird die Studie DINAMO herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale placebokontrollierte Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu untersuchen. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Eine glykämische Notfalltherapie konnte im Rahmen der DINAMO-Studie verabreicht werden. Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population übertragen.

In der folgenden Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse aus der DINAMO-Studie in Bezug auf die Nutzendimension Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zusammengefasst:

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin auf Basis der DINAMO-Studie

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
In der Studie traten keine Todesfälle auf	nicht belegt
Morbidität	
Veränderung des HbA_{1c}	
<u>Veränderung des HbA_{1c} über den Zeitverlauf (%)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,65 [-0,86; -0,43]; p< 0,0001 ^b Hedges'g ^c : -1,19 [-1,59; -0,80] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -0,99 [-1,50; -0,48]; p= 0,0002 ^b Hedges'g ^c : -0,77 [-1,17; -0,38] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -1,00 [-1,63; -0,37]; p= 0,0022 ^b Hedges'g ^c : -0,63 [-1,04; -0,23]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c} <6,5 bzw. 7,0 zu Woche 26:</u> <u>Anteil mit HbA_{1c} <6,5%:</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54] ^d ; p=0,1152 ^e <u>Anteil mit HbA_{1c} <7,0%:</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81] ^d ; p=0,2871 ^e	
Veränderung der Nüchtern glukose	
<u>Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl)^a:</u> <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -35,18 [-58,61; -11,74]; p= 0,0035 ^f Hedges'g ^c : -0,59 [-0,99; -0,20]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung des Körpergewichts	
<u>Veränderung des Körpergewichts (kg)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,88 [-1,64; -0,13]; p= 0,0216 ^b Hedges'g ^c : -0,47 [-0,86; -0,07] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -1,40 [-2,70; -0,10]; p= 0,0351 ^b Hedges'g ^c : -0,43 [-0,82; -0,03] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -0,75 [-2,68; 1,19]; p=0,4476 ^b Hedges'g ^c : n. b.	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unzureichende glykämische Kontrolle	
<i>Anteil an Patienten mit unzureichender glykämischen Kontrolle bis Woche 26:</i> RR: 0,85 [0,25; 2,92] ^d ; p=0,8575 ^e	nicht belegt
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	
<i>Gesamtrate</i> RR: 1,20 [0,93; 1,60] ^d ; p=0,2036 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 1,24 [0,95; 1,64] ^d ; p=0,1257 ^e	nicht belegt
Gesamtrate schwere UE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59] ^d ; p=0,6927 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59] ^d ; p=0,6927 ^e	nicht belegt
Gesamtrate SUE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 1,02 [0,07; 15,13] ^d ; p=1,0000 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36] ^d ; p=0,6702 ^e	nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<i>Gesamtrate</i> n. b.	nicht belegt
Präspezifizierte UE-Konzepte	
AESI jeglichen Schweregrads	
<i>Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMO)</i> RR: 4,08 [0,57; 103,04] ^d ; p=0,2345 ^e	nicht belegt
<i>Pankreatitis (narrow SMO, PT)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<i>Leberschaden (narrow Sub SMO)</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36] ^d ; p=0,6702 ^e	nicht belegt
<i>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMO)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<i>Diabetische Ketoazidose (narrow BicMO)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere AESI	
<u>Pankreatitis (narrow SMO, PT)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Diabetische Ketoazidose (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Schwerwiegende AESI	
<u>Pankreatitis (SUE) (narrow SMO, PT)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow Sub SMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Spezifische UE jeglichen Schweregrads	
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)</u> RR: 3,06 [0,68; 33,98] ^d ; p=0,1532 ^e	nicht belegt
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <70 mg/dl)</u> RR: 4,08 [1,00; 33,98] ^d ; p=0,0507 ^e	nicht belegt
<u>Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMO)</u> RR: 3,06 [0,32; 78,52] ^d ; p=0,3583 ^e	nicht belegt
<u>Genitalinfektionen (narrow Sub SMO)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
<u>Athralgie (HLGT-primärer Pfad)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Ketonmessung, berichtet als UE (narrow BICMO)</u> RR: 1,02 [0,07; 15,13] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
Schwere spezifische UE	
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Schwerwiegende spezifische UE	
<u>Volumenmangel (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE nach SOC und PT^a	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) <u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81] ^d ; p=0,2871 ^e	nicht belegt
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE) <u>SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE)</u> RR: 1,36 [0,70; 2,84] ^d ; p=0,5361 ^e <u>PT Hypoglykämien (UE)</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54] ^d ; p=0,1152 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) <u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)</u> RR: 1,22 [0,57; 2,85] ^d ; p=0,6927 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE) <u>SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE)</u> RR: 1,02 [0,46; 2,24] ^d ; p=1,0000 ^e <u>PT Kopfschmerz (UE)</u> RR: 1,16 [0,42; 3,29] ^d ; p=0,8366 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE) <u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)</u> RR: 0,25 [0,03; 1,04] ^d ; p=0,0583 ^e	nicht belegt
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) <u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)</u> RR: 0,44 [0,07; 1,57] ^d ; p=0,2490 ^e	nicht belegt
SOC Untersuchungen (UE) <u>SOC Untersuchungen (UE)</u> RR: 0,87 [0,29; 2,73] ^d ; p=0,8737 ^e	nicht belegt
Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf.	nicht belegt
<p>a: Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.</p> <p>b: Punktschätzer und 95%-KI geschätzt mit Hilfe einer MMRM-Analyse mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt; die mittlere Differenz ergibt sich aus der Differenz der adjustierten Mittelwerte der Endpunkte für Empagliflozin (pooled) versus Placebo; 95%-KI aus dem Modell berechnet; der p-Wert bezieht sich auf den Test auf Unterschied der beiden Behandlungen.</p> <p>c: Hedges'g basiert auf den adjustierten Mittelwerten der Behandlungen und der zugehörigen gepoolten Standardabweichung und wurde nur im Falle eines signifikanten Behandlungseffektes berechnet.</p> <p>d: Exaktes 95%-KI nach Chan und Zhang</p>	

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test)</p> <p>f: Adjustiert aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn als Kovariate und Behandlung und Alter zu Studienbeginn als kategoriale Faktoren.</p> <p>g: Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10% (5%) der Patienten ein (schwerwiegendes) Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ANCOVA: Analysis of Covariance; BlcMQ: BI-customised MedDRA Query; dl: Deziliter; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HLGT: High Level Group Term; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); N: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen (DINAMO-Studie)

Mortalität

In der DINAMO-Studie wurden Todesfälle gemäß Protokoll im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), die zum Tod führten, erhoben [7]. Es traten keine Todesfälle auf.

Ein Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich des Endpunkts Mortalität ist **nicht belegt**.

Morbidität

Veränderung des HbA_{1c}

Das Hauptziel der Therapie bei Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung des T2DM ist das Erreichen einer effektiven und langfristigen Senkung des Blutzuckerspiegels (Nüchternplasmaglukose <126 mg/dl und HbA_{1c}-Wert <7%) sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen und ggf. bereits vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen [2]. Durch die möglichst normoglykämienahe Senkung des Blutzuckerspiegels sollen zukünftige mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen vermieden werden. Der HbA_{1c}-Wert gilt dabei als wichtigster prädiktiver Faktor, da ein erhöhter HbA_{1c}-Wert im direkten Zusammenhang mit der Entstehung von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation steht [2]. Studien konnten zeigen, dass diabetesbedingte Komplikationen aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns bei Kindern und Jugendlichen und der damit einhergehenden längeren Krankheitsdauer im Vergleich zu Patienten, bei denen sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter manifestiert, schon sehr früh auftreten und rasch akkumulieren. Wie bereits beschrieben, konnte die TODAY-Studie zeigen, dass teils schwere mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei pädiatrischen Patienten mit T2DM tatsächlich bereits im frühen Erwachsenenalter auftreten [3]. Eine optimale Einstellung und Kontrolle des HbA_{1c} in der im Dossier betrachteten vulnerablen Population von Kindern und Jugendlichen ist folglich von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg und die Vermeidung von diabetes-assoziierten Folgekomplikationen. Aus den genannten Gründen wird der HbA_{1c}-Wert, insbesondere in der besonderen

Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

In der stetigen Auswertung der Veränderung des HbA_{1c} (%) in der DINAMO-Studie zeigte sich sowohl in der Hauptanalyse als auch bei den Sensitivitätsanalysen über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn ein **statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Empagliflozin** gegenüber Placebo (Tabelle 4-1). Die Reduktion des HbA_{1c} unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo ist anhand der durch Hedges'g standardisierten KI als **klinisch relevant** zu bewerten (Tabelle 4-1). Unter Behandlung mit Empagliflozin konnten zu Woche 26 mehr Patienten einen normoglykämischen HbA_{1c}-Wert <6,5% (Empagliflozin vs. Placebo: 21,2% vs. 9,4%) bzw. <7,0% (34,6% vs. 24,5%) erreichen als unter Behandlung mit Placebo (Tabelle 4-22). Der numerische Vorteil der Responderanalyse ist somit konsistent zu den Ergebnissen der kontinuierlichen Auswertung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der DINAMO-Studie ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Behandlungsvorteil für Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Verringerung des HbA_{1c}-Werts über den gesamten Studienverlauf bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden konnte. Aufgrund dieses Behandlungsvorteils ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

Veränderung der Nüchtern glukose

Die Nüchtern glukose bildet im Gegensatz zum HbA_{1c}-Wert kurzfristigere Schwankungen des Blutzuckerspiegels ab und ermöglicht daher das frühzeitige Erkennen potenziell lebensbedrohlicher Zustände wie Hypo- oder Hyperglykämien bei Kindern und Jugendlichen [8]. Jede glykämische Stoffwechsellentgleisung fördert das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, welche es insbesondere unter Berücksichtigung des verlängerten und progressiven Krankheitsverlaufs bei Kindern und Jugendlichen zu verhindern gilt [3, 9–12]. Damit ist die Nüchtern glukose, insbesondere in der besonderen Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen, ebenso wie HbA_{1c} als valider Surrogatendpunkt anzusehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

Die Auswertung der stetigen Veränderung der Nüchtern glukose (mmol/l) zeigte einen **statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin** gegenüber Placebo zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (Tabelle 4-1). Für den Endpunkt Nüchtern glukose wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung des Körper gewichts

Pädiatrische Patienten mit T2DM weisen häufig Übergewicht bis hin zur Adipositas auf, die sowohl mit dem T2DM an sich als auch mit der Insulintherapie assoziiert sein kann. Das erhöhte Körper gewicht kann sich negativ auf die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen auswirken. Die Aufrechterhaltung einer gesunden Lebensweise und eine stetige Reduktion des Gewichts sind gerade bei jungen Patienten schwierig. Angesichts einer Quote von 21,9% der Kinder und Jugendlichen mit einem gestörten Essverhalten in Deutschland allgemein stellt diese Komorbidität ein bedeutsames Problem für Kinder auch ohne, vor allem aber mit Diabetes

dar [13]. Daher können schon initiale Gewichtsverluste durch die Behandlung oder eine gewichtsneutrale Therapie eine altersgemäße Gewichtserhaltung und damit eine altersgemäße Entwicklung begünstigen. Entsprechend wird eine Gewichtsreduktion bei Patienten mit T2DM und Übergewicht oder Adipositas empfohlen, da dies nicht nur positive Auswirkungen auf die Blutzuckerwerte, sondern auf eine Vielzahl von Diabetes-assoziierten Komorbiditäten (Bluthochdruck, Fettlebererkrankungen, Depression, Obstruktives Schlafapnoe Syndrom etc.) gleichzeitig hat [14]. Übergewicht birgt zudem 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 [15–20]. Aus den genannten Gründen wird die Gewichtsveränderung, insbesondere in der besonderen Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen, als patientenrelevanter Endpunkt in der Therapie des T2DM gesehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

Der **Behandlungsvorteil von Empagliflozin** gegenüber Placebo hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts war zu Woche 4 und Woche 12 **statistisch signifikant** (Tabelle 4-1).

In der DINAMO-Studie konnte zu Beginn der Behandlung mit Empagliflozin eine signifikante Reduktion des Körpergewichts gegenüber Placebo erreicht werden. Damit stellt die Behandlung mit Empagliflozin ein wichtiges Behandlungsinstrument dar, um die Gewichtskontrolle bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen. Da die gewichtsreduzierende Wirkung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nicht über alle Zeitpunkte hinweg statistisch signifikant war, wird ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

Unzureichende glykämische Kontrolle

Wie bereits ausgeführt, können beim T2DM potenziell lebensbedrohliche Situationen wie Hypo- oder Hyperglykämien entstehen, die eine sofortige Intervention nötig machen. Entsprechend spiegelt eine adäquate glykämische Kontrolle die Wirksamkeit und Sicherheit der antidiabetischen Therapie wider. Dies ist unter Berücksichtigung der ohnehin schwer zu therapierenden und eingeschränkt adhärennten Population der Kinder und Jugendlichen besonders relevant für den Therapieerfolg.

Unter Behandlung mit Empagliflozin wurde bei fünf Patienten (9,6%) und unter Placebo bei sechs Patienten (11,3%) eine unzureichende glykämische Kontrolle festgestellt, die eine Notfall-Therapie notwendig machte (Tabelle 4-1). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Empagliflozin und Placebo vor (Tabelle 4-1). Somit ist ein **Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der DINAMO-Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Somit ist ein Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

Durch die erleichterte einmal tägliche Mahlzeiten-unabhängige orale Einnahme von Empagliflozin und der Gewichtsneutralität bzw. -reduktion durch eine Behandlung mit Empagliflozin sind Vorteile bezüglich der Lebensqualität zu erwarten.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzendimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten und Auswertungen nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) vorgelegt.

Gesamtraten UE

Bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-1).

Jegliche UE traten numerisch häufiger unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo auf. Dabei traten schwere und schwerwiegende UE in beiden Studienarmen nur sehr selten (<5% der Patienten) auf: Schwere UE traten unter Behandlung mit Empagliflozin bei einem Patienten (1,9%) und unter Behandlung mit Placebo bei zwei Patienten auf (3,8%). Diese Ereignisse traten laut der Einschätzung der Prüferärzten nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. SUE wurden in beiden Behandlungsarmen bei jeweils zwei Patienten (3,8%) berichtet. Diese Ereignisse traten laut Einschätzung der Prüferärzte nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Bei zwei Patienten (3,8%) im Placebo-Arm führten UE zum Abbruch der Behandlung. Unter Behandlung mit Empagliflozin musste bei keinem Patienten die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen werden. Die Analysen ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigten konsistente Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE (Tabelle 4-1).

In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Präspezifizierte UE-Konzepte

In der DINAMO-Studie waren eine Reihe unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie spezifische UE präspezifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Bei der Betrachtung präspezifizierter UE-Konzepte im Rahmen von klinischen Studien liegt der Fokus auf bereits bekannten Nebenwirkungen und potentiellen Nebenwirkungen, deren Auftreten genauer untersucht werden soll.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo (Tabelle 4-1).

Insgesamt zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die präspezifizierten UE-Konzepte.

UE nach SOC und PT

Auf SOC und PT-Ebene ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-1). Die am häufigsten in beiden Behandlungsarmen aufgetretenen UE auf SOC-Ebene waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, gefolgt von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-38).

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC bzw. PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf (Tabelle 4-38).

Auch auf SOC und PT-Ebene traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Somit ist ein Zusatznutzen hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen **nicht belegt**.

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM extrapoliert.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes können gemäß der EU-Kinderarzneimittelverordnung Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [21, 22] von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Für eine Akzeptanz des Evidenztransfers wird eine Vergleichbarkeit zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population (vergleichbarer Wirkmechanismus; vergleichbares Krankheitsbild; vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung) vorausgesetzt. Aus bisherigen Verfahren konnten weitere Kriterien für die Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis eines Evidenztransfers abgeleitet werden (identische oder vergleichbare zVT; Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten). Die genannten Kriterien sind im vorliegenden Fall erfüllt (Details siehe Abschnitt 4.4.2). Daher ist die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

In der DINAMO-Studie wurde die Wirksamkeit von Empagliflozin anhand der Veränderung des HbA_{1c}, Veränderung der Nüchtern glukose, Veränderung des Körpergewichts und unzureichende glykämische Kontrolle erhoben. In der DINAMO-Studie konnte eine adäquate

Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Empagliflozin erreicht werden: dies zeigte sich durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} über den gesamten Studienverlauf und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Placebo. Neben der effektiven Blutzuckerkontrolle konnte zudem eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo zu Woche 4 und Woche 12 erreicht werden. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Notfall-Therapie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnte unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse kann Abschnitt 4.3.1.3 entnommen werden.

In placebokontrollierten Phase-III-Studien bei Erwachsenen mit T2DM führte die Behandlung mit Empagliflozin (10 oder 25 mg) als Monotherapie oder Zusatztherapie zu einer klinisch relevanten Verbesserung des HbA_{1c} sowie der Nüchtern glukose und führte zu einer Abnahme des Körpergewichts und des systolischen und diastolischen Blutdrucks [1]. Über die antidiabetische Wirkung hinaus, reduzierte Empagliflozin bei Erwachsenen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie zusätzlich zur Standardtherapie das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse; es reduzierte die kardiovaskuläre Mortalität um 38% und das Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie bei Patienten mit T2DM, die eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung hatten, um 39% [23, 24]. Des Weiteren zeigten sich für Empagliflozin positive Effekte für Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz hinsichtlich eines reduzierten Hospitalisierungsrisikos und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Vorteile bei den Nebenwirkungen [25–28]. Erst kürzlich konnte der protektive Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Studie EMPA-KIDNEY durch eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression der Niereninsuffizienz oder kardiovaskulär bedingten Tod gezeigt werden [29].

In der DINAMO-Studie konnte somit gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin, insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung des HbA_{1c}, der Nüchtern glukose und des Gewichts profitieren.

Einige der Kinder und Jugendlichen in der DINAMO-Studie zeigten bereits zu Studienbeginn erste Anzeichen von diabetesbedingten Komplikationen: ein Patient (1,9%) litt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits an einer diabetischen Nephropathie und 25 Patienten (15,9%) an einer Hypertonie [30]. Die pädiatrischen Daten alleine reichen jedoch nicht aus, um einen Nachweis der positiven kardiovaskulären und renalen Effekte von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. Aufgrund des vergleichbaren Wirkmechanismus, Erkrankungsbild und klinischen Ansprechen (bezüglich HbA_{1c}, Nüchternplasmaglukose [FPG] und Gewichtsreduktion) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen ist jedoch davon auszugehen, dass auch die, neben der antidiabetischen Wirkung, bei Erwachsenen belegten positiven kardiovaskulären und renalen Effekte auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Ein früher Einsatz von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen könnte

somit dazu beitragen, das Risiko bereits im frühen Erwachsenenalter an mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen zu leiden, zu reduzieren.

Ergebnisse zur Sicherheit

Insgesamt traten in der DINAMO-Studie bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen kann Abschnitt 4.3.1.3 entnommen werden.

In den klinischen Zulassungsstudien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie unter Placebo. Das Sicherheitsprofil von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen deckt sich somit mit dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen [1].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der DINAMO-Studie, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der DINAMO-Studie besteht eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Nachweise sind dafür geeignet einen **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet abzuleiten.

In der DINAMO-Studie konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienverlauf von 26 Wochen gezeigt werden. Für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}“ wie auch für den Endpunkt „Veränderung der Nüchtern glukose“ wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Empagliflozin wird des Weiteren den Anforderungen an eine moderne antidiabetische Therapie bei Kindern und Jugendlichen gerecht, bei der nicht alleine die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle anhand einer Verbesserung des HbA_{1c}-Werts bzw. der Nüchtern glukose im Fokus liegt, sondern umfassend auch weitere Therapieziele wie Gewichtszunahme bzw. -stabilität sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien berücksichtigt werden sollen. So konnte unter Behandlung mit Empagliflozin eine initiale signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Damit stellt die Behandlung mit Empagliflozin ein wichtiges Behandlungsinstrument dar, um die Gewichtskontrolle bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen. Da die gewichtsreduzierende Wirkung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nicht über alle Zeitpunkte hinweg statistisch signifikant war, wird ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Weiterhin konnten bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt

werden. Auch hinsichtlich der präspezifizierten UE-Konzepte wurden keine signifikanten Unterschiede unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population extrapoliert. Es sind alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche erfüllt, sodass die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich ist. In der DINAMO-Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin profitieren und eine adäquate Blutzuckerkontrolle sowie eine Gewichtsreduktion bei vergleichbarem Sicherheitsprofil erreicht werden kann. Somit ist anzunehmen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auch auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Diabetes-Erkrankung und der damit verbundenen langen Krankheitsverläufe bei Kindern und Jugendlichen von höchster Bedeutung.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie und ergänzend durch die Ergebnisse des Evidenztransfers und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem T2DM mit Empagliflozin gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Fragestellung

Das Ziel der Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Behandlung mit Empagliflozin (*Intervention*) bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*) im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid oder einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) (zVT). Die Nutzenbewertung basiert auf der RCT DINAMO (*Studientypen*) mit einer Minstdauer von 26 Wochen (*Studiendauer*) und berichtet patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*). Ergänzend wird ein Evidenztransfer zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Patientenpopulation

Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung von Empagliflozin (Jardiance®) umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes [1].

Entsprechend der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Festlegung der zVT durch den G-BA für ein blutzuckersenkendes Arzneimittel mit identischem Anwendungsgebiet [31, 32] ergibt sich vorliegend die folgende bewertungsrelevante Patientenpopulation: „Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben“ [31, 32].

Intervention

Die Intervention Empagliflozin soll gemäß Fachinformation [1] verabreicht werden.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstosis beträgt 25 mg [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Spruchpraxis des G-BA [31] ergibt sich für das Anwendungsgebiet folgende zVT:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid
- Einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT])

Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG folgt der oben genannten zVT grundsätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung. Die diesbezügliche Umsetzung eines entsprechenden Vergleichs von Empagliflozin mit der zVT im Rahmen einer klinischen Studie ist jedoch mit gewissen Limitationen behaftet:

Eine Insulintherapie wird derzeit in den Leitlinien zwar empfohlen, jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM, ähnlich der Therapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten, von Ärzten kritisch gesehen [33]. Zum einen kann es durch die Insulintherapie zu einer weiteren Gewichtszunahme kommen, zum anderen ist die Compliance gerade bei Kindern und Jugendlichen häufig sehr schlecht, da regelmäßige Injektionen mit Insulin in Verbindung mit der diesbezüglichen Überwachung der Insulintherapie gerade in der Pubertät als einschränkend empfunden werden können und damit eine Belastung darstellen. Die genannten Faktoren resultieren in einer negativen Therapieadhärenz und führen letztlich zu einer inadäquaten Kontrolle des Blutzuckers. Letzteres erhöht wiederum das Risiko für akute Hypoglykämien und diabetesassoziierte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen. Im Gegensatz zu Kindern und Jugendlichen mit einem T1DM liegen bei juvenilen Patienten mit T2DM zudem unterschiedliche Grade einer Insulinresistenz vor u. a. aufgrund einer physiologischen pubertären Insulinresistenz und komplexer Wechselwirkungen zwischen Genen und Umweltfaktoren, wie z. B. Adipositas. Laut der aktuellen S3-Leitlinie sollte die Insulinbehandlung bei Kindern und Jugendlichen, die initial mit Insulin und Metformin behandelt wurden, schrittweise reduziert werden, wenn die Zielwerte erreicht wurden und somit die Behandlungszeit mit Insulin möglichst kurz gehalten werden. Die genannten Gründe machen eine optimale Therapieeinstellung mit Insulin oftmals sehr schwierig für Patienten und behandelnde Ärzte.

Die Therapie mit Metformin und Liraglutid wird in der aktuellen S3-Leitlinie ebenfalls empfohlen, jedoch können auch hier die Gabe von Liraglutid als tägliche Injektion und die gerade am Anfang häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen die Compliance bei Kindern und Jugendlichen beeinträchtigen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im oben genannten Anwendungsgebiet wird die pivotale Zulassungsstudie DINAMO herangezogen (siehe Modul 4). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale placebokontrollierte Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu untersuchen. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Somit deckt die Studie DINAMO einen Teil der patientenindividuellen Therapie im Sinne der zVT ab. Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM extrapoliert.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen berichtet. Todesfälle wurden protokollgemäß im Rahmen von SUE, die zum Tode führten, erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie DINAMO erhoben:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (keine Todesfälle im Rahmen der Studie)

Morbidität:

- Veränderung des HbA_{1c}
- Veränderung der Nüchtern glukose
- Veränderung des Körpergewichts
- Unzureichende glykämische Kontrolle

Nebenwirkungen:

- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird die Phase-III-Studie DINAMO herangezogen. Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT.

Zudem wird ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Studiendauer

In einem zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet des unzureichend kontrollierten T2DM bei Kindern und Jugendlichen wurden seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen gefordert [34]. Die DINAMO-Studie setzt sich aus einer 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase (Empagliflozin oder Linagliptin vs. Placebo), gefolgt von einer weiteren 26-wöchigen Nachbeobachtungszeit von Nebenwirkungen (Empagliflozin oder Linagliptin) sowie einer dreiwöchigen Follow-up Phase (keine Medikamenteneinnahme) zusammen (siehe auch Abbildung 4-4) und erfüllt somit die genannten Kriterien.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ 2-Diabetes mellitus, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Empagliflozin gemäß Fachinformation: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. 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.	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie ^a	E3	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA _{1c} -Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Humaninsulin • Metformin + Liraglutid • einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) 	A3	Andere Vergleichstherapie als E3

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studientypen	E5	Randomisierte kontrollierte Studie	A5	Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen

a: Details siehe Abschnitt 4.2.1.
CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Milliliter

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 Suchen wurden gemäß Vorgaben am 04.10.2023 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank („Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

(Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 Suchen wurden gemäß Vorgaben am 05.10.2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO, Clinical Data (Suchportal der EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Bei der Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende bzw. geplante Studien berücksichtigt. Die

Suchstrategien für die Register clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Um potenzielle Fehlermeldungen aufgrund von komplexen Suchstrategien bei der Suche im Register ICTRP WHO zu vermeiden, wurden getrennte Suchen für Intervention und Indikation durchgeführt. Die Schnittmenge der Treffer wurde anhand der eindeutigen „Main ID“ gebildet.

Für die Datenbanken Clinical Data (Suchportal der EMA) und AMIce wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden ausschließlich bereits anderweitig identifizierte Studien (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) berücksichtigt. Hierfür wurden mehrere Synonyme (Titel der Studie, Akronym, Studiennummer, Registernummern) der infrage kommenden Studie über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht und die Ergebnisse geprüft. Relevante Treffer wurden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst um Duplikate bereinigt.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern und etwaigen Treffern auf der Internetseite des G-BA erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2). Die inhaltliche Prüfung der Treffer der Recherchen erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander und für die bibliografische Literaturrecherche zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Alle als potenziell relevant erachteten Publikationen wurden anhand des Volltextes gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurde durch Hinzuziehen eines dritten Reviewers eine einheitliche Bewertung erzielt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ 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 des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte entsprechend der durch das CONSORT Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart [siehe Anhang 4-E]) vorgegebenen Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patienten der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie DINAMO werden für die vorliegende Fragestellung anhand folgender zu Studienbeginn erhobener Charakteristika beschrieben:

Demographische Charakteristika (siehe Tabelle 4-10)

- Alter (Jahre, zum Zeitpunkt der Einwilligung)
- Alterskategorie (zum Zeitpunkt der Randomisierung)
- Geschlecht
- Abstammung
- Region

Klinische Charakteristika (siehe Tabelle 4-11)

- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m^2)
- Zeit seit Diagnose des Diabetes mellitus (kategorial)
- Tanner-Stadium
- HbA_{1c} zu Studienbeginn (%)
- Nüchtern glukose zu Studienbeginn (mg/dl)
- Körpergewicht zu Studienbeginn (kg)
- Blutdruck zu Studienbeginn (Millimeter Quecksilbersäule [mmHg]) (kategorial)
- eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2)
- Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) zu Studienbeginn (mg/g)

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität stellt einen gemäß AM-NutzenV [35] patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Todesfälle wurden protokollgemäß im Rahmen von SUE, die zum Tode führten erhoben. Der Endpunkt basierte auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2 Morbidität

Veränderung des HbA_{1c}

Patientenrelevanz

Das Blut des menschlichen Körpers besteht etwa zur Hälfte aus Blutplasma, welches sich vor allem aus Wasser und verschiedenen Eiweißen zusammensetzt, und zur anderen Hälfte aus Zellen, sog. Blutkörperchen [36]. Dabei entfallen ca. 99% auf die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), welche unter anderem den Sauerstoff zu Organen und Geweben transportieren sollen. Die roten Blutkörperchen tragen zudem den roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin (Hb). Am Hämoglobin findet sich eine blutzuckerbindende Eiweißkette „A1c“ wieder [37]. Unter der Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten von etwa acht bis zwölf Wochen [37], lässt sich aus dem sog. HbA_{1c} eine Aussage über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten zwei bis drei Monate treffen [37]. Der HbA_{1c}-Wert ist eine der zentralen Größen, an denen der Erfolg einer Diabetesbehandlung bei Erwachsenen aber auch bei Kindern und Jugendlichen über einen längeren Zeitraum gemessen werden kann. HbA_{1c} wird leitlinienübergreifend in der Diagnostik und Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen als besonders relevant erachtet. So soll gemäß Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ neben der Nüchternblutzuckermessung (siehe auch nachfolgend) der HbA_{1c} zur Diagnosestellung sowie Verlaufskontrolle herangezogen werden [2].

Aufgrund der einleitend beschriebenen Physiologie der Erythrozyten, gilt der HbA_{1c} als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage und dementsprechend als prädiktiver Faktor im Hinblick auf das Auftreten von diabetesbedingten Folgekomplikationen [2]. Ein erhöhter HbA_{1c} steht demnach im direkten Zusammenhang mit der Entstehung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Besonders für die im vorliegenden Dossier betrachtete vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen, ist, aufgrund des verlängerten und progressiven Krankheitsverlauf, eine optimale Einstellung und engmaschige Kontrolle des HbA_{1c} entscheidend für den Therapieerfolg und damit die Vermeidung schwerer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen [2]. Beispielsweise erhöht eine schlechte oder sehr schlechte glykämische Kontrolle (HbA_{1c} >9% bzw. >10%) über einen längeren Zeitraum das Risiko zur Entwicklung einer Retinopathie um das vier- bis achtfache [38]. Hingegen verringert eine Reduktion des HbA_{1c} um 1% das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen signifikant [39]. Der HbA_{1c} als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage ist zudem der einzige Messwert, für den, als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von diabetesbedingten Folgekomplikationen, gesicherte Daten vorliegen [2]. Langzeituntersuchungen (wie DCCT oder UKPDS) zeigten, dass eine optimierte Einstellung

des Blutzuckers das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen sowie die Sterblichkeit verringert [40–46]. Deshalb steht die Reduktion des HbA_{1c} im Fokus der Behandlung des T2DM [2] und wird leitlinienübergreifend als Parameter für die diabetische Stoffwechsellage herangezogen [2, 47, 48]. Gemäß S3-Leitlinie der DDG soll ein Grenzwert von HbA_{1c} <7,0% angestrebt werden [2].

Laut S3-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen existiert kein HbA_{1c}-Wert-Schwellenwert, unterhalb dessen kein Risiko für Folgeerkrankungen besteht. Zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sollten laut S3-Leitlinie bei jugendlichen Patienten mit Diabetes deshalb möglichst niedrige (normoglykämienähe) HbA_{1c}-Werte angestrebt werden, was bedeutet, dass jedes Kind und jeder Jugendliche mit Diabetes demzufolge den ihm möglichen, niedrigsten, normnahen HbA_{1c}-Wert dauerhaft erreichen sollte. [2]. Das Risiko für Komplikationen scheint bei Patienten mit T2DM selbst bei kürzerer Diabetesdauer und niedrigeren HbA_{1c}-Werten höher zu sein als bei Patienten mit T1DM [2].

Insgesamt betrachtet ist der HbA_{1c} eine zentrale Größe, an der der Erfolg einer Diabetesbehandlung über einen längeren Zeitraum gemessen werden kann. Die Kontrolle bzw. Reduktion des Blutzuckers gemessen mittels HbA_{1c} stellt einen validen Surrogatparameter für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen beim pädiatrischen T2DM dar.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als

- Veränderung des HbA_{1c} gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf
- Anteil an Patienten mit HbA_{1c} <6,5% bzw. <7% zu Woche 26

Die Grenzwerte für den Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c} <6,5% bzw. <7% erreichten, beruhen auf dem in der Leitlinie genannten diesbezüglichen Therapieziels [2].

Des Weiteren wurden für die Veränderung des HbA_{1c} im Zeitverlauf Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Details siehe 4.2.5.4).

Die Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte basieren auf Laborwerten. Die Endpunkte gelten somit als valide.

Veränderung der Nüchtern glukose

Patientenrelevanz

Neben dem HbA_{1c} empfehlen die Leitlinien zur Diagnosestellung des T2DM und Kontrolle der glykämischen Stoffwechsellage die Bestimmung der Nüchtern glukose [2]. Die S3-Leitlinie der DDG gibt hierfür als Grenzwert für die Nüchtern glukose >126 mg/dl an, deren Überschreiten als ein Diagnosekriterium bzw. dessen Unterschreiten als Therapieziel angegeben wird [2]. Die

Nüchtern glukose bildet naturgemäß kurzfristige Schwankungen des Blutzuckerspiegels ab und ermöglicht daher das frühzeitige Erkennen potenziell lebensbedrohlicher Zustände wie Hypo- oder Hyperglykämien [8]. Hypoglykämien stellen dabei die häufigsten Akutkomplikationen beim Diabetes dar, auch wenn sie bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM insgesamt selten auftreten [2]. Hinsichtlich der im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbaren Therapieoptionen besteht das höchste Hypoglykämierisiko für eine Therapie mit Insulin, insbesondere bei Beginn der Insulinbehandlung [49]. Wirkstoffe aus der Klasse der GLP-1-Rezeptor-Agonisten und natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren haben ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Besonders für die im vorliegenden Dossier betrachtete vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen, für die es insgesamt eine geringe Auswahl an Therapiealternativen im Vergleich zu Erwachsenen gibt, ist dies ein entscheidender Faktor zur Sicherstellung des Therapieerfolges und der Prävention von diabetesbedingten Folgekomplikationen. Jede glykämische Stoffwechselentgleisung fördert das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, welche es insbesondere unter Berücksichtigung des verlängerten und progressiven Krankheitsverlaufs zu verhindern gilt [3, 9–12]. Durch die Möglichkeit kurzfristige Blutzuckerschwankungen abzubilden, komplementiert die Nüchtern glukose den HbA_{1c} als fundamentalen Baustein in der Diagnostik und Therapie T2DM. Die Kontrolle bzw. Reduktion des Blutzuckers gemessen mittels Nüchtern glukose bildet daher einen validen Surrogatendpunkt beim pädiatrischen T2DM.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als

- Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 (ANCOVA) im Vergleich zu Studienbeginn

Die Operationalisierung basiert auf Laborwerten, der Endpunkt gilt somit als valide.

Veränderung des Körpergewichts

Patientenrelevanz

Die Kontrolle und Reduktion des Körpergewichts spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Therapie des T2DM. Bewegungsmangel und eine übermäßige Kalorienzufuhr spielen bei der Entwicklung von Übergewicht bis Adipositas die größte Rolle [50]. Ergebnisse einer Querschnittsanalyse der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) zeigen, dass die Prävalenz für Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren bei 15,4% bzw. 5,9% liegt [51]. Mit zunehmendem Körpergewicht steigt zudem das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie. Lebensstilmodifikationen inkl. vermehrter körperlicher Betätigung und einer Ernährungsumstellung stellen daher in Kombination mit einer medikamentösen Therapie die Basis der Therapie des T2DM dar [2]. In einer Meta-Analyse konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Reduktion des Körpergewichts um ca. 5 kg, durch Ernährungsrestriktion und gesteigerte körperliche Aktivität, zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um

ca. 4,5 mmHg bzw. ca. 3,6 mmHg des diastolischen Blutdrucks führte [52]. Anders ausgedrückt konnte so eine Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks um 1,05 mmHg bzw. 0,92 mmHg pro Kilogramm Körpergewicht erreicht werden. Jedoch sind einige Medikamente, wie Insulin mit einer höheren Gewichtszunahme assoziiert. Die Gewichtszunahme durch die Insulintherapie ist für die pädiatrischen T2DM-Patienten, die ohnehin in der Regel mit Übergewicht zu kämpfen haben ein großes Problem, das die Compliance stark beeinträchtigen kann [53]. Andere Therapieoptionen, wie Metformin, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren können hingegen zur Gewichtsneutralität oder -reduktion beitragen.

Die Kontrolle und Reduktion des Körpergewichts stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der Studie DINAMO (Details siehe Tabelle 4-26):

- Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf

Die Operationalisierung des betrachteten Endpunktes basierte auf standardisierten Messverfahren mit kalibrierten Waagen [7]. Der Endpunkt gilt somit als valide.

Unzureichende glykämische Kontrolle

Patientenrelevanz

Die Kontrolle der glykämischen Stoffwechsellage ist ein zentraler Bestandteil in der Therapie des T2DM. Wie bereits oben ausgeführt, können beim T2DM potenziell lebensbedrohliche Situationen wie Hypo- oder Hyperglykämien entstehen, die eine sofortige Intervention nötig machen. Jede erforderliche Intensivierung der glykämischen Therapie steht für eine zuvor bestehende unzureichende Blutzuckerkontrolle, welche wiederum das Risiko für die Entwicklung von diabetesbedingten Folgekomplikationen erhöht [9]. Entsprechend spiegelt eine adäquate glykämische Kontrolle die Wirksamkeit und Sicherheit der antidiabetischen Therapie wider. Dies ist unter Berücksichtigung der ohnehin schwer zu therapierenden und nicht adhärenzte Population der Kinder und Jugendlichen, besonders relevant für den Therapieerfolg.

Die unzureichende glykämische Kontrolle ist ein valides Surrogat für die Wirksamkeit und Sicherheit einer antidiabetischen Therapie.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der Studie DINAMO (Details siehe Tabelle 4-29):

- Anteil an Patienten, mit unzureichender glykämischer Kontrolle bis Woche 26, d. h. Patienten, die eine glykämische Notfall-Therapie benötigen haben.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studie DINAMO wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen stellen gemäß AM-NutzenV [35] und G-BA Verfahrensordnung [54] patientenrelevante Endpunkte dar. Dabei sind nach aktueller Dossievorlage Auswertungen zu UE, SUE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und AESI bzw. prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als SMQ) darzustellen.

Operationalisierung und Validität

Operationalisierung in der Studie DINAMO (Details siehe Tabelle 4-32):

- Gesamtraten UE
 - UE jeglichen Schweregrads
 - Schwere UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
 - UE jeglichen Schweregrads
 - Schwere UE
 - SUE
- Präspezifizierte UE-Konzepte
 - Jeweils als UE jeglichen Schweregrads, schwere UE und SUE
 - AESI
 - Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)
 - Verletzungen der Haut (narrow SMQ)
 - Pankreatitis (narrow SMQ, PT)
 - Pankreaskarzinom (narrow BICMQ)

- Leberschaden (narrow sub SMQ)
- Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)
- Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)
- Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt)
- Spezifische UE
 - Hypoglykämien (gemäß Prüfarzt)
 - Harnwegsinfektionen (narrow sub BICMQ)
 - Genitalinfektionen (narrow sub BICMQ)
 - Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ)
 - Knochenbrüche (narrow BICMQ)
 - Athralgie (HLGT)
 - Pemphigoid bei bullösen Zuständen (HLT)
 - Volumenmangel (narrow BICMQ)
 - Ketonmessungen, die als UE berichtet werden (narrow BICMQ)
- Andere UE
 - Nicht-schwere Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von <54 mg/dl bzw. ≤70 mg/dl)
 - Schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich; gemäß Angaben im Prüfbogen bzw. elektronischen Prüfbogen [eCRF])
- UE nach SOC und PT
 - Jeweils als UE jeglichen Schweregrads, schwere UE und SUE

In der Studie DINAMO wurden alle UE verblindet erhoben und gemäß internationalen Standard unter Verwendung des etablierten MedDRA Standards kodiert [7]. Gemäß Studienprotokoll [7] war ein UE als schwer („severe“) definiert, wenn es zur Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben führte. Als SUE waren gemäß Studienprotokoll [7] nachfolgende Ereignisse präspezifiziert:

- Todesfall
- jegliche lebensbedrohliche Situation
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung
- bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden.

Die Erhebung der UE gilt daher als valide.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie DINAMO wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Diese setzen sich zusammen aus den in der Studie präspezifizierten Analysen [55] sowie den in der Dokumentvorlage des G-BA zusätzlich angeforderten Analysen. Abweichungen und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben.

4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden

Das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip wurde in allen statistischen Analysen angewendet in dem Sinne, dass Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet wurden, der sie durch die Randomisierung zugeordnet waren, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Studienmedikation.

Die Analysen der UE beruhen auf dem „Treated Set“ (TS), also allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die Analysen zur Wirksamkeit wurden durchgeführt für alle randomisierten Patienten, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden (TS) und für die ein HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn vorlag. Diese Patientenmenge wird bezeichnet mit mITT (modified Intention-to-Treat), „modifiziert“ wegen der genannten Einschränkungen.

Alle verfügbaren Daten gingen in die stetigen Auswertungen ein (OC-AD: Observed Cases All Data). Dies schloss auch Beobachtungen nach der Gabe einer Rescue-Medikation ein sowie alle Beobachtungen unabhängig, ob sie als unter Behandlung (on treatment) oder nach Behandlung (post treatment) angesehen wurden.

Der rot-markierte Bereich in Abbildung 4-1 zeigt alle Behandlungen an, die in die Analyse für den Vergleich Placebo versus Empagliflozin Pooled (10 mg und 25 mg Dosis kombiniert betrachtet) bis zu Woche 26 eingegangen ist (definiert als Behandlungsgruppierung 1 [TG1=Treatment Grouping 1]; analog zum Studienbericht). Weiterhin zeigt es den Zeitpunkt der Re-Randomisierung zu Woche 14.

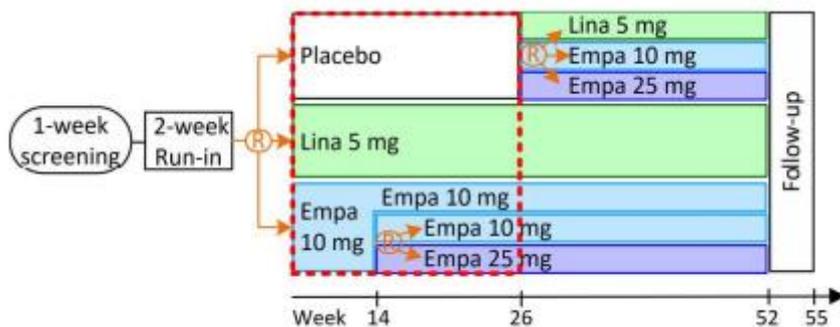


Abbildung 4-1: Schema der Behandlungsgruppierung 1 (TG1)

Für die Auswertung kontinuierlicher Endpunkte in dieser Nutzenbewertung gingen die Daten der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg ein, wodurch für die Schätzung der Varianz die größtmögliche Datenbasis genutzt werden konnte, sowie die Vergleichbarkeit zum Studienbericht gewahrt wurde. Ergebnisse der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg sind im Studienbericht verfügbar und werden im Dossier nicht präsentiert, da sie nicht bewertungsrelevant sind.

Die Auswertung der binären Endpunkte basierte ebenfalls auf TG1. Aufgrund der Analysemethoden gingen die Daten der Behandlungsgruppe Linagliptin 5 mg nicht in die Analysen ein.

Ergänzend werden im Dossier UE bis zur Woche 52 dargestellt. Aufgrund des Studiendesigns wurden Patienten unter Placebo zu Woche 26 auf Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Linagliptin 5 mg re-randomisiert. Deshalb war es nur möglich, die aktiven Behandlungen deskriptiv zu beschreiben (definiert als Behandlungsgruppierung 6 [TG6=Treatment Grouping 6]; analog zum Studienbericht).

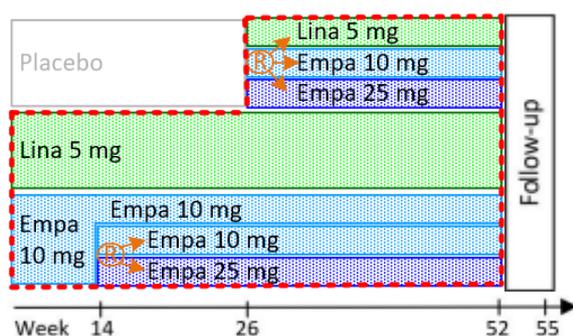


Abbildung 4-2: Schema der Behandlungsgruppierung 6 (TG6)

Analysen für stetige Variablen

Für Variablen mit wiederholten Messungen zu den geplanten Visiten in Wochen 4, 12 und 26 wurde die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Studienbeginn) mittels eines

gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung aller Werte zu den geplanten Visiten berechnet. Das MMRM enthielt die kategorielle Kovariate Alter (<15 vs. ≥ 15 bis <18 Jahre) und die stetige Kovariate HbA_{1c} zu Studienbeginn sowie die fixen Interaktions-Effekte Wert zu Studienbeginn*Visite, und Visite*Behandlung. Über das MMRM wurden für jeden Zeitpunkt adjustierte Mittelwertsdifferenzen mit zugehörigem 95%-KI, p-Werte sowie Hedges'g mit zugehörigem 95%-KI ausgegeben.

Für die Variable Nüchternblutglukose, die nur zu Studienbeginn und Woche 26 gemessen wurde, wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt unter Berücksichtigung der Faktoren analog zum MMRM.

In den Analysen des MMRM wurden die Daten gemäß OC-AD selektiert, es erfolgten keine Imputationen.

Für Nüchternblutglukose gingen in die ANCOVA die fortgeschriebenen Daten zu Studienbeginn in die Analyse ein, falls zu Woche 26 keine Daten für diesen Patienten vorlagen (OC-AD-BOCF: Observed Cases All Data - Baseline Observation Carried Forward).

Responderanalyse und Analyse unerwünschter Ereignisse (binäre Endpunkte)

Die Analyse von Ereignisdaten und der UE erfolgte modellfrei (univariat ohne Verwendung von Kovariaten). Zum Vergleich der Behandlungen wurden nur Ereignisse berücksichtigt, die im Zeitraum nach Verabreichung der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt 26 Wochen auftraten bzw. genau zu Woche 26 erhoben wurden (TG1), da aufgrund des Studiendesigns nur in diesen Zeitraum ein Vergleich gegenüber Placebo möglich war. Dabei wurden nur UE berücksichtigt, die in der Zeitspanne von Verabreichung der ersten Dosis bis zu 7 Tagen nach der letzten Dosis beobachtet wurden („treatment emergent“), da spätere Ereignisse als nicht unmittelbar ursächlich zur Behandlung angesehen werden.

Die Häufigkeiten von Patienten mit Ereignis (z. B. Responder oder Nebenwirkung) wurden absolut und prozentual pro Behandlung dargestellt. Der Vergleich der Behandlung mit Empagliflozin gegenüber Placebo erfolgte für die vorliegende Nutzenbewertung mithilfe des Suissa-Shuster Z-pooled Test (durch den verdoppelten einseitigen p-Wert). Dieser Test wird bei kleinen Fallzahlen und einer geringen Anzahl von Patienten mit Ereignissen als am besten geeignet angesehen.

Weiterhin wurden Punktschätzer und 95%-KI für das relative Risiko (RR), die Risikodifferenz (RD) sowie Odds Ratio (OR) berechnet. Für das RR und die RD wurden exakte Konfidenzintervalle (KI) nach Chan und Zhang geschätzt, für das RR zusätzlich asymptotische KI nach Wald. KI für OR wurden als mid-p Schätzer geschätzt.

Der Test auf Homogenität der Subgruppenkategorien wurde abgeleitet aus den asymptotischen Schätzungen des relativen Risikos (siehe Abschnitt zu Subgruppenanalysen).

Eine Stetigkeitskorrektur wurde nicht durchgeführt.

In den Responderanalysen für das Unterschreiten von HbA_{1c}-Schwellenwerten wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt 26 Wochen keinen Wert aufwiesen, als Misserfolg gewertet (NCF). In der Responderanalyse bezüglich der unzureichenden glykämischen Kontrolle gingen die Daten wie beobachtet ein (Original Results).

4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen

Als Subgruppenanalyse wurde die statistische Analyse analog wie für die Gesamtpopulation durchgeführt aber jeweils eingeschränkt auf die Patienten mit dem entsprechenden Subgruppenmerkmal und der adäquaten methodischen Anpassung (siehe unten).

Gemäß G-BA Verfahrensordnung wurden Subgruppenanalysen nur dann präsentiert, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasste und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren, da sonst die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird [56].

Subgruppenanalysen für stetige Variablen

Für MMRM-bezogene Subgruppenanalysen wurde der Interaktionsterm Visite*Behandlung im Modell für die Gesamtpopulation durch den Interaktionsterm Visite*Behandlung*Subgruppenmerkmal ersetzt.

Für ANCOVA-bezogene Subgruppenanalysen wurde entsprechend der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell ergänzt.

Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung der bereits im Modell vorhandenen stetigen Kovariate darstellte, wurde diese (stetige) Kovariate nicht im Subgruppenmodell berücksichtigt.

Als Test auf Homogenität (H_0) der Subgruppenmerkmale wurde der Test auf den Variabilitätsbeitrag (Quadratsummen) des Interaktionsfaktors Behandlung*Subgruppenmerkmal (Typ 3 Test im linearen Modell) verwendet, bei wiederholten Messungen getrennt pro Visite.

Subgruppenanalyse bei binären Endpunkten

Als Test auf Homogenität(H_0) der Subgruppenmerkmale wurde der Q-Test zum Signifikanzniveau von 5% verwendet.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen allgemeinen Häufigkeitsregeln wurden für UE auf der PT bzw. SOC Ebene Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls der Vergleich der Behandlungen für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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).

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Nicht zutreffend, da in die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie DINAMO durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Folgende Sensitivitätsanalysen werden für den Endpunkt Veränderung des HbA_{1c} dargestellt:

- Sensitivitätsanalyse I: Veränderung des HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) für mITT (OC-AD)
- Sensitivitätsanalyse II: Veränderung des HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) für PPS (OC-AD)

Die im vorliegenden Dossier berichtete Sensitivitätsanalyse I war die gemäß statistischem Analysenplan präspezifizierte Hauptanalyse für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA_{1c}) der Studie DINAMO [55]. Abweichend zur Hauptanalyse im Dossier betrachteten die Sensitivitätsanalysen ein anderes statistisches Modell (ANCOVA) und bei Sensitivitätsanalyse II ein alternatives Analyse-Set (Per-Protocol-Set [PPS]).

Das PPS umfasst alle Patienten in dem mITT-Set, die keine wichtigen Protokollabweichungen haben [30].

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren im Wesentlichen konsistent mit den zugehörigen Hauptanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1). Dies unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung des HbA_{1c}.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

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 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. 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.

Durchgeführte Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie DINAMO durchgeführt.

Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden in der Studie DINAMO prädefinierten [7, 55] Subgruppenmerkmale bzw. potenzielle Einflussgrößen herangezogen:

- Alter (Jahre, kategorial): <15 Jahre vs. ≥ 15 bis <18 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Geographische Region: USA vs. Nicht-USA
- BMI zu Studienbeginn (kg/m^2): <Median vs. \geq Median
- BMI z-Score zu Studienbeginn (SD): ≤ 2 vs. > 2 bis ≤ 3 vs. > 3
- HbA_{1c} zu Studienbeginn (%): <8,0 vs. 8,0 bis 9,0 vs. $> 9,0$
- Nüchternblutglukose zu Studienbeginn (mg/dl)¹⁰: <126 vs. ≥ 126
- eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$): <120 vs. 120 bis <150 vs. ≥ 150
- Antidiabetische Hintergrundtherapie: Metformin vs. Insulin vs. Metformin + Insulin vs. Keine
- Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus (Jahre): <1 Jahr vs. 1 bis 3 Jahre vs. > 3 Jahre

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen dem prädefinierten Subgruppenmerkmal „Abstammung“ und dem vorliegend ausgewerteten Subgruppenmerkmal „Region“ wird zugunsten des Subgruppenmerkmals „Region“ auf die Darstellung des Merkmals „Abstammung“ verzichtet.

Alle Subgruppen mit quantitativen Merkmalen waren a priori im statistischen Analyseplan definiert [55].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

¹⁰ Abweichend vom Statistischen Analysenplan wurden, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten je Subgruppe (<10 Patienten), zur Analyse des Subgruppenmerkmals „Nüchternblutglukose zu Studienbeginn“ breitere Schwellenwerte gewählt: <126 vs. ≥ 126 mg/dl anstelle von <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis <200 vs. ≥ 200 mg/dl .

Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DINAMO	ja	ja	abgeschlossen	Gesamtdauer ^a : 55 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • 26 Wochen Behandlungsphase (Empagliflozin oder Linagliptin vs. Placebo) • weitere 26 Wochen Nachbeobachtung von Nebenwirkungen (Empagliflozin oder Linagliptin) • 3-wöchige Follow-up Phase (keine Medikamenteneinnahme) 	Empagliflozin 10 mg Empagliflozin 25 mg Placebo Linagliptin 5 mg ^a
a: In der Studie DINAMO wurde zudem eine Therapie mit Linagliptin 5 mg untersucht, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 4-3 entsprechen dem Stand vom 05.10.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

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.

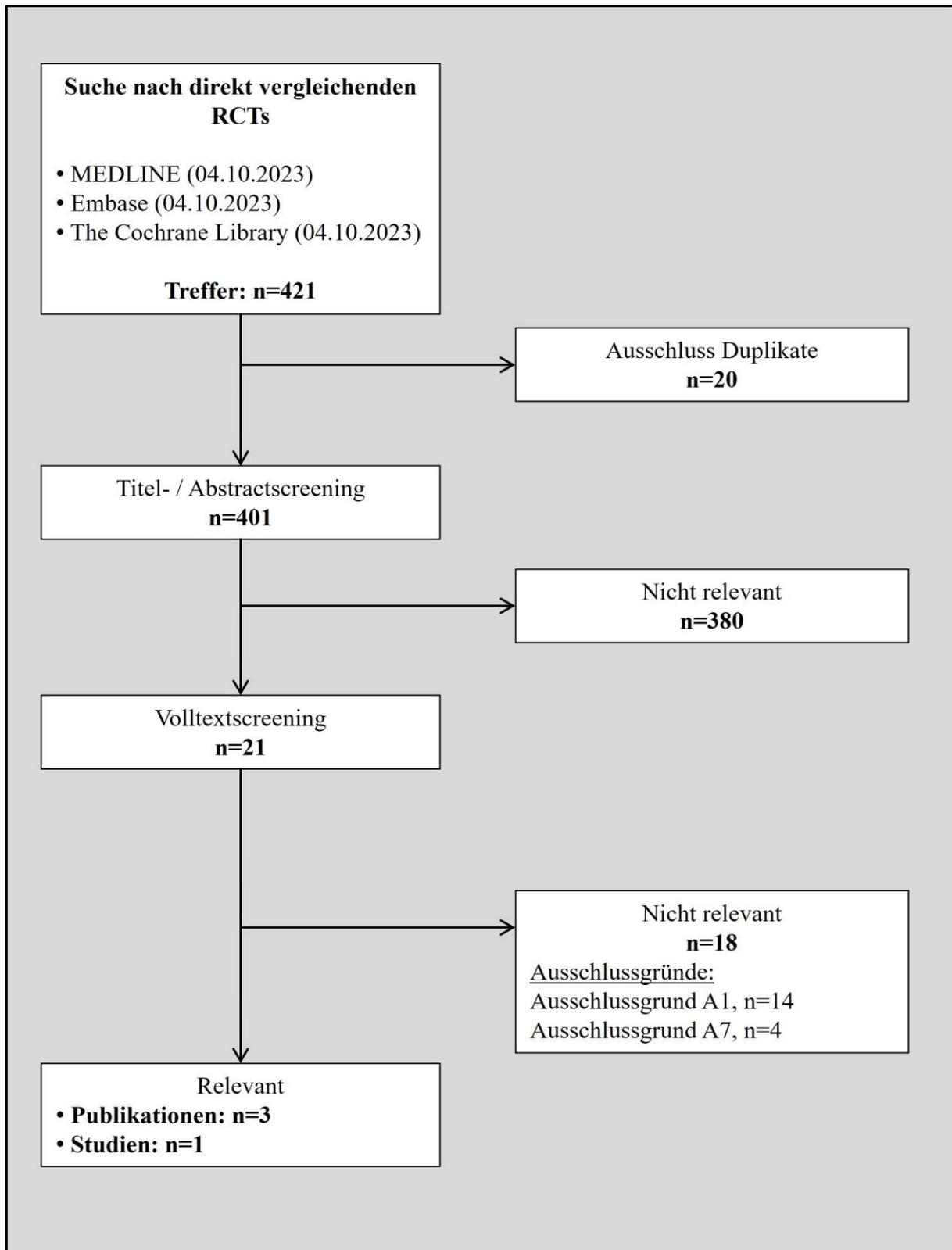


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DINAMO	Clinicaltrials.gov: NCT03429543 [57] ICTRP WHO: NCT03429543 [58] EudraCT 2016-000669-21 [59]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WHO: World Health Organization</p>				

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

Die Informationen der Tabelle 4-4 entsprechen dem Stand vom 05.10.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
DINAMO	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-6 entsprechen dem Stand vom 19.10.2023.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-7: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
DINAMO	ja	ja	nein	ja [30]	ja [57–59]	ja ^e [57, 59, 60]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen DINAMO

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DINAMO ^a	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), die bereits eine Therapie mit Metformin und/oder Insulin erhalten oder die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin haben.	158 randomisierte Patienten ^b : Empagliflozin (pooled, 10 mg + 25 mg) (N=52) Placebo (N=53)	<u>Screening:</u> 1 Woche <u>Run-In-Phase:</u> 2 Wochen <u>Behandlung und Follow-Up:</u> 26 Wochen Behandlungsphase (Empagliflozin oder Linagliptin vs. Placebo). • <i>Re- Randomisierung zu Woche 14:</i> Patienten, die zunächst der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg zugeordnet waren und den HbA _{1c} -Zielwert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten, wurden zu	Multinationale Studie mit 78 Zentren in 13 Ländern: <u>Nordamerika</u> USA, Kanada <u>Südamerika</u> Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko <u>Europa</u> Deutschland, Israel, Russland, Vereinigtes Königreich <u>Asien</u> China, Südkorea, Thailand Die Studie wurde vom 26.04.2018 bis zum 27.06.2022 durchgeführt.	<u>Primärer Endpunkt</u> • Veränderung des HbA _{1c} (%) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> • Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl) • Veränderung des Körpergewichts (kg) • Anteil Patienten mit HbA _{1c} <6,5/<7 (%) Weitere patientenrelevante Endpunkte: • Unzureichende glykämische Kontrolle <u>Sicherheit und unerwünschte Ereignisse</u>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Woche 14 re-randomisiert und erhielten entweder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Re-Randomisierung zu Woche 26:</i> Patienten, welche innerhalb der 26-wöchigen Behandlungsphase Placebo erhielten, wurden re-randomisiert und erhielten entweder Linagliptin 5 mg oder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. 		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Weitere 26 Wochen Nachbeobachtung von Nebenwirkungen (Empagliflozin oder Linagliptin). 3-wöchige Follow-up Phase (keine Medikamenten- einnahme).		
<p>a: In die vorliegende Nutzenbewertung wurde nur eine Studie (DINAMO) eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die ergänzende Studie DINAMO™ Mono liegt außerhalb des für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebietes, weshalb auf eine Darstellung weiterführender Informationen verzichtet wird.</p> <p>b: In der Studie DINAMO wurde zudem eine Therapie mit Linagliptin 5 mg (N=53) untersucht, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.</p> <p>c: Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vergleichende Analysen bis zum Ende der 26-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung deskriptiver Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52.</p> <p>dl: Deziliter, HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Empagliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
DINAMO ^a	Empagliflozin 10 mg oder 25 mg ^b qd per os	Placebo qd per os	<p><i>Vortherapie/Hintergrundtherapie:</i> Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten weiterhin Ihre bisherige Therapie (Metformin und/oder Insulin) einnehmen. Die Dosis sollte zum Zeitpunkt des Screenings im eCRF dokumentiert werden und sollte, sofern medizinisch sinnvoll und vertretbar, unverändert bleiben. Bei Patienten, die Insulin erhalten, sollte die durchschnittliche wöchentliche Schwankung der Basalinsulin-Dosis $\leq 0,1$ IE/kg betragen.</p> <p>Die Prüfarzte waren während der Durchführung der Studie zur Vermeidung von Hypoglykämien und/oder Hyperglykämien angehalten, Anpassungen der Gesamtinsulindosis bedarfsgerecht durchzuführen. So sollte sichergestellt werden, dass die Patienten, nach Ansicht des Prüfarztes, den besten Versorgungsstandard gemäß lokalen Leitlinien erhalten. Umstellungen auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke sowie ein Wechsel des Insulinpens sollten vermieden werden.</p> <p>Patienten, die Metformin einnehmen und bei denen eine vaskuläre Verabreichung von jodhaltigen Kontrastmitteln erforderlich war, konnten Metformin, gemäß Fachinformation, vorübergehend absetzen.</p> <p><i>Run-In-Phase:</i> In der unverblindeten zweiwöchigen Run-In-Phase erhielten die Patienten drei Tabletten Placebo jeweils mit identischem Erscheinungsbild wie die potentielle aktive Behandlung (Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg) zur täglichen Einnahme am Morgen.</p> <p><i>Re-Randomisierung zu Woche 14:</i> Patienten, die zunächst der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg zugeordnet waren und den HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten, wurden zu Woche 14 re-randomisiert und erhielten entweder</p>

Studie	Empagliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg</p> <p><u>Einschränkungen</u></p> <p>Mit Ausnahme von Metformin und Insulin, die als Hintergrundtherapie eingesetzt wurden, durften während der Studie keine anderen Antidiabetika eingesetzt werden, es sei denn, eine Notfallmedikation war erforderlich. Insulin war als Notfallmedikation erlaubt (siehe Protokoll [7] Abschnitt 4.2.1).</p> <p>Zusätzlich waren Medikamente zur Gewichtsreduktion und die Langzeitanwendung systemischer Kortikosteroide aufgrund ihres Einflusses auf den Glukosemetabolismus untersagt. Die Therapie mit nicht-systemischen Kortikosteroiden (inhalativ oder lokal) war gestattet.</p> <p>Des Weiteren sollte bei Patienten unter Schilddrüsenhormontherapie jegliche Änderung der Dosis vermieden werden. Sofern eine solche Dosisänderung aufgetreten ist, sollte diese im eCRF an entsprechender Stelle dokumentiert werden.</p>
<p>a: In der Studie DINAMO wurde zudem eine Therapie mit Linagliptin 5 mg (N=53) untersucht, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.</p> <p>b: Nur Patienten, welche im Rahmen der Re-Randomisierung zu Woche 14 der Intervention „Empagliflozin 25 mg“ zugeordnet wurden.</p> <p>eCRF: elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; IE: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; qd: quaque die (täglich); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie DINAMO war eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin¹⁹ gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM.

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren mit dokumentierten T2DM für mindestens 8 Wochen vor Visite 1A (Screening) und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} zwischen $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,5\%$ zum Zeitpunkt des Screenings) sowie entsprechender Hintergrundtherapie waren zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die Hintergrundtherapie umfasste Diät und Bewegung plus Metformin mit mindestens 1000 mg/Tag und/oder Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen basal oder MDI-Insulin-Therapie. Patienten mit akuter metabolischer Dekompensation (z. B. diabetische Ketoazidose), monogenetischem Diabetes (z. B. MODY) oder Pankreatitis in der Anamnese sowie Patienten mit jeglicher anderen antidiabetischen Hintergrundtherapie innerhalb von acht Wochen vor Visite 1A und bis Visite 2 waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

Alle Patienten der Studie DINAMO erhielten zusätzlich zur randomisierten Intervention Empagliflozin bzw. Placebo eine Hintergrundtherapie (Details siehe Tabelle 4-9). Auf den Zusatz „+Hintergrundtherapie“ wird im weiteren Verlauf des Dossiers verzichtet.

Run-In-Phase

Die Studie begann mit einer zweiwöchigen Run-In-Phase. Nach Einholung der schriftlichen Einwilligung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten zur Teilnahme an der Studie und Erfüllung der geforderten Ein- und Ausschlusskriterien, erhielten die Patienten drei Tabletten Placebo, jeweils mit identischem Erscheinungsbild wie die potenzielle aktive Behandlung. Die Intention dieser Run-In-Phase war es, den Patienten vor der Randomisierung mit den Verfahren zur Einnahme der Studienmedikation vertraut zu machen und die Möglichkeit zu erhalten, die Fähigkeit des Patienten zur Einnahme der Studienmedikation zu beurteilen.

Randomisierung zu Studienbeginn

Patienten, welche die Placebo Run-In-Phase erfolgreich abgeschlossen hatten und weiterhin alle Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die 26-wöchige, doppelblinde Randomisierungsphase zu Studienbeginn eingeschlossen. Hier erhielten die Patienten entweder

¹⁹ Dieser Studienarm ist in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant.

Linagliptin 5 mg¹⁹, Empagliflozin 10 mg oder Placebo. Bei der Randomisierung zu Studienbeginn wurden die Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert:

- Alter (<15 Jahre; ≥ 15 bis <18 Jahre; 30% bis 70% der Patienten sollten <15 Jahre alt sein)
- Geschlecht (30% bis 70% der Patienten sollten weiblich sein)

Re-Randomisierung zu Woche 14

Patienten, die zunächst der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg zugeordnet waren und den HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten, wurden zu Woche 14 re-randomisiert und erhielten entweder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. Patienten und Prüfarzte blieben dabei verblindet. Bei der Re-Randomisierung wurden die Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert:

- Alter bei der Randomisierung zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥ 15 bis <18 Jahre)

Re-Randomisierung zu Woche 26

Nach der 26-wöchigen Behandlungsphase gingen alle Patienten in die bis zu 26-wöchige doppelblinde Phase zur Beobachtung der Langzeitsicherheit über. Patienten, welche innerhalb der 26-wöchigen Behandlungsphase Placebo erhielten, wurden re-randomisiert und erhielten entweder Linagliptin 5 mg¹⁹, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. Bei der Re-Randomisierung wurden die Patienten nach folgendem Kriterium stratifiziert:

- Alter bei der Randomisierung zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥ 15 bis <18 Jahre)

Zum Ende der Nachbeobachtung der UE nach 52 Wochen gingen die Patienten in eine dreiwöchige Follow-Up Phase über, in welcher sie keine Studienmedikation erhielten. Die Studienteilnahme des Patienten war mit der Teilnahme an der letzten geplanten Visite (d. h. 3 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation) beendet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vergleichende Analysen bis zum Ende der 26-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung deskriptiver Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52. Das Design der Studie ist in Abbildung 4-4 dargestellt:

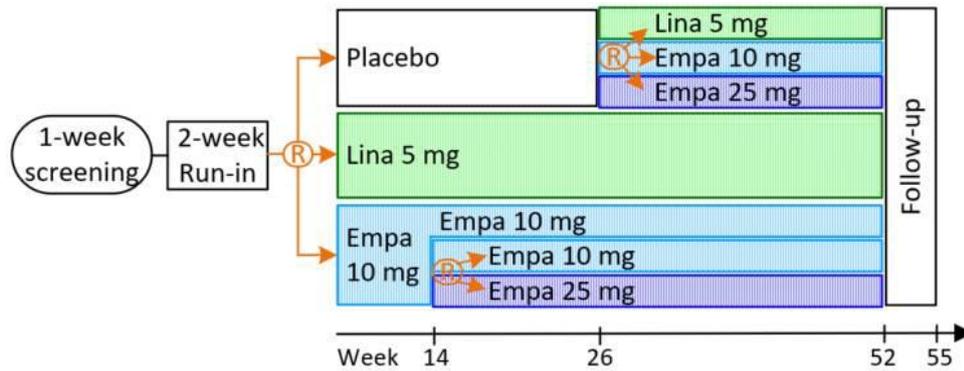


Abbildung 4-4: Design der Studie DINAMO

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA_{1c} (%) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl), die Veränderung des Körpergewichts (kg) im Vergleich zu Studienbeginn und der Anteil Patienten mit HbA_{1c} <6,5 bzw. <7 (%) jeweils nach 26 Wochen. Eine unzureichende glykämische Kontrolle wurde als weiterer Endpunkt erhoben.

Für das vorliegende Dossier sind die beiden Begriffe „Studienbeginn“ und „Baseline“ als kongruent zu betrachten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Empagliflozin-Arm, gemäß Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet [1], die Ergebnisse für beide Dosierungen (10 mg und 25 mg) gepoolt dargestellt. Dementsprechend wird für das vorliegende Dossier die gemäß statistischem Analyseplan prädefinierte Behandlungsgruppierung 1 (Treatment Grouping 1 [TG1]) dargestellt, welche wie nachfolgend definiert ist [55]:

TG1 für die placebokontrollierte Phase von Tag 1 bis Woche 26:

- Placebo
- Linagliptin 5 mg
- Empagliflozin pooled (E pooled), bestehend aus
 - Responder zu Woche 12, verbleiben bei 10 mg
 - Non-Responder zu Woche 12, verbleiben bei 10 mg (randomisiert)
 - Non-Responder zu Woche 12, Dosiserhöhung auf 25 mg (randomisiert)
 - Patienten, welche die Studie vor Woche 14 abgebrochen haben

Die Abbildung 4-5 fasst diese Angaben graphisch zusammen. Weiterführende Details sind dem Studienbericht zu entnehmen [30].

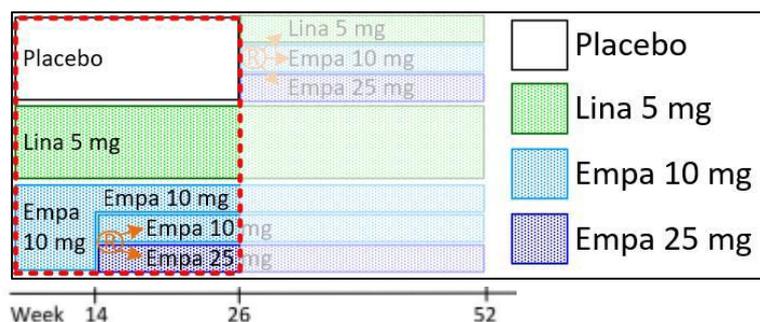


Abbildung 4-5: Schema der Behandlungsgruppierung 1 (TG1)

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Demographische und klinische Charakteristika

In den nachfolgenden Tabellen finden sich demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation der Studie DINAMO sowie Angaben zur medikamentösen Hintergrundtherapie.

Tabelle 4-10: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – DINAMO

DINAMO		
Demographische Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin (pooled)
Anzahl Patienten, N (%)	53 (100,0)	52 (100,0)
Alter [Jahre]^a		
Mittelwert (SD)	14,6 (1,8)	14,4 (1,9)
Median (Min; Max)	14,0 (11; 17)	15,0 (10; 17)
Alterskategorie^b, N (%)		
<15 Jahre	26 (49,1)	25 (48,1)
≥15 bis <18 Jahre	27 (50,9)	27 (51,9)
Geschlecht, N (%)		
Männlich	19 (35,8)	19 (36,5)
Weiblich	34 (64,2)	33 (63,5)
Abstammung, N (%)		
Ur-Einwohner Amerikas oder Alaskas	1 (1,9)	4 (7,7)
Asiatisch	3 (5,7)	2 (3,8)
Schwarz/Afroamerikanisch	17 (32,1)	19 (36,5)
Ur-Einwohner Hawaiis oder anderer Pazifischer Staaten	1 (1,9)	0 (0,0)
Weiß	29 (54,7)	23 (44,2)
Andere inkl. gemischt und fehlend	2 (3,8)	4 (7,7)

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
Demographische Charakteristika der Studienpopulation		
Region, N (%)		
Asien	1 (1,9)	1 (1,9)
Europa	7 (13,2)	6 (11,5)
Nordamerika	34 (64,2)	36 (69,2)
Südamerika	11 (20,8)	9 (17,3)
a: Zum Zeitpunkt der Einwilligung b: Zum Zeitpunkt der Randomisierung N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Tabelle 4-11: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – DINAMO

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
Klinische Charakteristika der Studienpopulation		
Anzahl Patienten, N (%)	53 (100,0)	52 (100,0)
BMI [kg/m²]		
Mittelwert (SD)	36,07 (10,07)	35,54 (7,17)
Median (Min; Max)	34,62 (19,6; 65,1)	34,48 (21,1; 56,2)
<25, N (%)	7 (13,2)	2 (3,8)
25 bis <30, N (%)	8 (15,1)	10 (19,2)
30 bis <35, N (%)	14 (26,4)	15 (28,8)
≥35, N (%)	24 (45,3)	25 (48,1)
BMI z-Score [SD]		
Mittelwert (SD)	2,90 (0,99)	2,95 (0,83)
Median (Min; Max)	3,04 (0,7; 4,8)	3,03 (0,1; 4,4)
≤2 (Untergewicht, Normalgewicht oder Übergewicht), N (%)	9 (17,0)	5 (9,6)
>2 bis ≤3 (Adipositas Grad 1), N (%)	17 (32,1)	21 (40,4)
>3 (Adipositas Grad 2 oder 3), N (%)	27 (50,9)	26 (50,0)
Zeit seit Diagnose des Diabetes mellitus [Jahre], N (%)		
<1 Jahr	18 (34,0)	17 (32,7)
1 Jahr bis 3 Jahre	24 (45,3)	21 (40,4)
>3 Jahre	11 (20,8)	14 (26,9)
Tanner-Stadium, N (%)		
1	0 (0,0)	0 (0,0)

DINAMO		
Klinische Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin (pooled)
2	3 (5,7)	5 (9,6)
3	8 (15,1)	7 (13,5)
4	10 (18,9)	12 (23,1)
5	32 (60,4)	28 (53,8)
HbA_{1c} zu Studienbeginn [%]		
Mittelwert (SD)	8,05 (1,23)	8,00 (1,29)
Median (Min; Max)	7,60 (6,0; 10,7)	7,90 (6,2; 10,6)
<8,0, N (%)	29 (54,7)	28 (53,8)
8,0 bis 9,0, N (%)	12 (22,6)	12 (23,1)
>9,0, N (%)	12 (22,6)	12 (23,1)
Nüchternblutglukose zu Studienbeginn [mg/dl]		
Mittelwert (SD)	158,62 (53,80)	154,43 (57,78)
Median (Min; Max)	151,55 (50,1; 293,0)	142,99 (44,0; 331,2)
<126, N (%)	13 (24,5)	19 (36,5)
126 bis <140, N (%)	6 (11,3)	3 (5,8)
140 bis <200, N (%)	23 (43,4)	15 (28,8)
≥200, N (%)	10 (1,9)	11 (21,2)
Körpergewicht [kg]		
Mittelwert (SD)	98,38 (29,55)	98,66 (24,35)
Median (Min; Max)	94,00 (50,7; 168,0)	93,95 (42,5; 157,0)
Blutdruck (systolisch/diastolisch) zu Studienbeginn [mmHg], N (%)		
≥140 (systolisch) oder ≥90 (diastolisch)	3 (5,7)	1 (1,9)
<140 (systolisch) oder <90 (diastolisch)	50 (94,3)	51 (98,1)
eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]		
Mittelwert (SD)	124,28 (22,96)	130,09 (26,78)
Median (Min; Max)	123,39 (85,2; 180,0)	124,62 (90,5; 241,4)
<60, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
60 bis <90, N (%)	3 (5,7)	0 (0,0)
90 bis <120, N (%)	21 (39,6)	21 (40,4)
120 bis <150, N (%)	23 (43,4)	19 (36,5)
≥150, N (%)	6 (11,3)	12 (23,1)
Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) [mg/g]		
Mittelwert (SD)	49,88 (133,71)	42,31 (135,26)

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
Klinische Charakteristika der Studienpopulation		
Median (Min; Max)	8,89 (3,1; 828,9)	12,17 (2,1; 965,0)
<30 (Normal), N (%)	40 (75,5)	40 (76,9)
30 bis <300 (Mikroalbuminurie), N (%)	9 (17,0)	10 (19,2)
>300 (Makroalbuminurie), N (%)	3 (5,7)	1 (1,9)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt. BMI: Body-Mass-Index; dl: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); g: Gramm; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; min: Minute; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UACR: Urin-Albumin-Kreatin-Verhältnis (Urine albumin to creatinine ratio)		

Tabelle 4-12: Hintergrundtherapien der Studienpopulation zu Studienbeginn – DINAMO

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
Hintergrundtherapien der Studienpopulation		
Anzahl Patienten, N (%)	53 (100,0)	52 (100,0)
Art der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn, N (%)		
Metformin Monotherapie	28 (52,8)	26 (50,0)
Insulin Monotherapie	2 (3,8)	3 (5,8)
Metformin und Insulin	19 (35,8)	22 (42,3)
Keine (Nur Diät und Bewegung, Metformin nicht toleriert)	4 (7,5)	1 (1,9)
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt. N: Anzahl Patienten		

Die Studienpopulation war hinsichtlich der oben aufgeführten demographischen und klinischen Charakteristika sowie der Hintergrundtherapien zwischen den Studienarmen vergleichbar.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie DINAMO handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der ca. 89% aller Studienteilnehmer in einem OECD-Land randomisiert wurden [30]. OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [56]. Der Hauptteil der Patienten in der DINAMO-Studie wurde in den USA eingeschlossen. Die Leitlinie der amerikanischen Diabetesorganisation für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht grundsätzlich in ihrer Therapieempfehlung von der deutschen S3-Leitlinie [48]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit, der in die Studie DINAMO eingeschlossenen Patienten in einem OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DINAMO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels „Interactive response technology“ (IRT). Die Gruppenzuteilung bei der Re-Randomisierung zu Woche 14 erfolgte ebenfalls verdeckt mittels „IRT“. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt
Mortalität^a
Morbidität
Veränderung des HbA_{1c}
Veränderung der Nüchtern glukose
Veränderung des Körpergewichts
Unzureichende glykämische Kontrolle
Nebenwirkungen
Gesamtraten UE
Gesamtraten UE
UE jeglichen Schweregrades, schwere UE, SUE
UE, die zum Therapieabbruch führten
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades, schwere UE, SUE
Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52
Präspezifizierte UE-Konzepte
AESI (jegliche, schwere, schwerwiegende)
Spezifische UE (jegliche, schwere, schwerwiegende)
Andere UE
UE nach SOC und PT
UE jeglichen Schweregrades, schwere UE, SUE
UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv)
a: Todesfälle wurden protokollgemäß im Rahmen von SUE, die zu Tode führten, erhoben [7] (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). In der Studie DINAMO traten keine Todesfälle auf. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der zulassungsbegründenden DINAMO-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden konnte. Ergänzend wird ein Evidenztransfer zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität– RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
DINAMO	Todesfälle wurden protokollgemäß im Rahmen von SUE, die zu Tode führten, erhoben [7] (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Der Endpunkt basierte auf adjudizierten Ereignissen. Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee.
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DINAMO						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial 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.

In der Studie DINAMO traten keine Todesfälle auf [30].

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.

Da ausschließlich eine Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe 4.3.1.1.5) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Dies gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung des HbA_{1c}

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 der Veränderung des HbA_{1c}

Studie	Operationalisierung
DINAMO	<p><u>Veränderung des HbA_{1c}</u></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse: Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) für mITT (OC-AD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse I: Veränderung des HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) für mITT (OC-AD) ○ Sensitivitätsanalyse II: Veränderung des HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) für PPS (OC-AD) • Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert <6,5% zu Woche 26 • Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert <7% zu Woche 26 <p>Die Bestimmung des HbA_{1c} erfolgte gemäß Studienprotokoll zu folgenden Zeitpunkten: Visite 1A (Screening), Visite 2, Visite 3, Visite 4A, Visite 5, Visite 6, Visite 7 und Visite 8 (Ende der Behandlung). Aufgrund der außergewöhnlichen Situation bezüglich der COVID-19 Pandemie, waren Laboruntersuchungen auch zu den Visiten 3, 4A, 6, 7 und 9 zulässig. Patienten, welche die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, mussten sofort die Visite zu dem Ende der Behandlung (EOT) durchführen.</p> <p>Die Bestimmung des HbA_{1c} erfolgte im Zentrallabor oder einem angeschlossenen Labor, welches über ein National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) Level I certificate verfügte [7].</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse I basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) (OC-AD). Die Auswertung der Sensitivitätsanalyse II basierte auf dem „Per-Protocol-Set“ (OC-AD). In der Studie DINAMO entsprach die mITT-Population dem „Randomised Set“ (gilt für alle Patienten, die mit Empagliflozin oder Placebo behandelt wurden).</p> <p>Kontinuierliche Hauptanalyse: Als Auswertung der stetigen Werte im Zeitverlauf wurde eine Analyse mittels MMRM (inkl. Hedges'g) mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn und HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt durchgeführt.</p> <p>Binäre Analysen: Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 26 wurden als Non-Responder gewertet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>In der Analyse der binären Endpunkte wurden Effektschätzer und zugehörige Konfidenzintervalle und Tests wie folgt berechnet Das RR bzw. RD und das exakte 95%-KI (nach Chan und Zhang) wurden berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das OR wird mit exaktem mid-p 95%-KI dargestellt. • Der p-Wert für den Behandlungsvergleich wurde mittels 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test) basierend auf dem RD berechnet.

Studie	Operationalisierung
ANCOVA: Analysis of Covariance; COVID: Coronavirus SARS-CoV-2; EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention-to-Treat; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); NGSP: National Glycohemoglobin Standardisation Program; OC-AD: Observed Cases All Data; PPS: Per-Protocol Set; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 des HbA_{1c} 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
DINAMO						
Veränderung des HbA _{1c}	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial 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.

Kontinuierliche Analysen:

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung des HbA_{1c} (%) im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	n ^a	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^c	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^c Hedges'g [95%-KI]
Hauptanalyse (mITT [OC-AD])						
Studienbeginn						
52	8,07 (1,23)	-	51	7,95 (1,25)	-	-
Woche 4						
50	8,17 (1,56)	0,07 (0,08)	50	7,39 (1,05)	-0,57 (0,08)	-0,65 [-0,86; -0,43] <0,0001 -1,19 [-1,59; -0,80]
Woche 12						
52	8,40 (1,96)	0,33 (0,18)	48	7,24 (1,50)	-0,66 (0,18)	-0,99 [-1,50; -0,48] 0,0002 -0,77 [-1,17; -0,38]
Woche 26						
50	8,77 (2,41)	0,68 (0,22)	47	7,58 (1,69)	-0,32 (0,23)	-1,00 [-1,63; -0,37] 0,0022 -0,63 [-1,04; -0,23]
Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
b: Unadjustierte Werte						
c: Adjustiert aus MMRM mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt						
HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); mITT: modified Intention-to-Treat; N/n: Anzahl Patienten; OC-AD: Observed Cases All Data; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)						

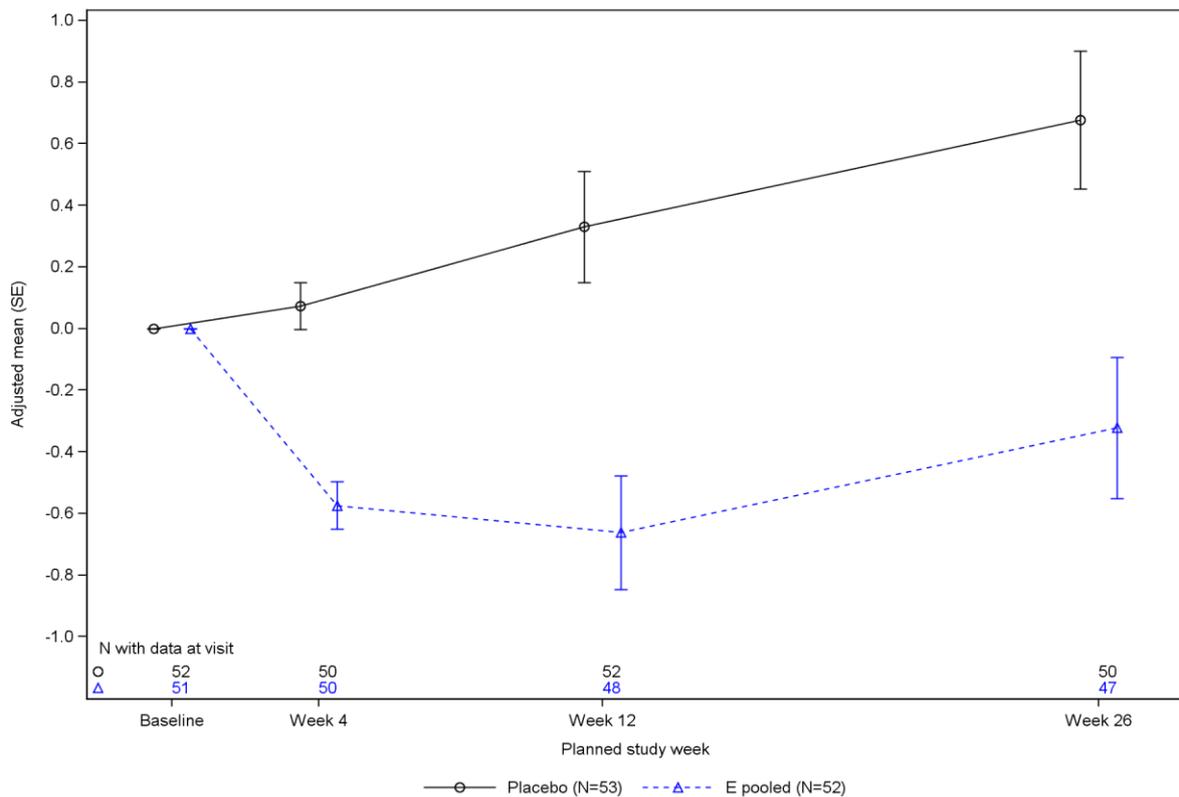


Figure 2.2.2 Adjusted means (SE) for HbA1c [%] change from baseline MMRM results over time up to week 26 - mITT (TG1) (OC-AD)
The linagliptin treatment group was included in analyses but not displayed in this figure.

s1fcot1001.sas 20JUN2023

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der adjustierten Mittelwerte (\pm SE) der Veränderung des HbA_{1c} (%) im Vergleich zu Studienbeginn aus MMRM (mITT [OC-AD])

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalyse I: Ergebnisse für Veränderung des HbA_{1c} (%) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^{b,c}	n ^a	Mittelwert (SD) ^{b,c}	Veränderung (SE) ^{b,c}	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^{b,c}
Sensitivitätsanalyse I (mITT [OC-AD])						
Studienbeginn						
53	8,05 (1,23) ^d	-	52	8,00 (1,29) ^d	-	-
Woche 26						
53	8,71 (0,23)	0,68 (0,23)	52	7,87 (0,24)	-0,17 (0,24)	-0,84 [-1,50; -0,19] 0,0116

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^{b,c}	n ^a	Mittelwert (SD) ^{b,c}	Veränderung (SE) ^{b,c}	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^{b,c}
Quelle: [30]						
Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation.						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
b: Kombinierte Schätzungen für die 500 vollständigen Imputationen auf Grundlage des „Wash-Out“ Ansatzes nach Rubinschen Regeln						
c: Aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung und Alterskategorie zu Randomisierung						
d: Unadjustierte Werte						
d: Unadjustierte Werte						
ANCOVA: Analysis of Covariance; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified intention to treat; N/n: Anzahl Patienten; OC-AD: observed cases-all data; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)						

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse II: Ergebnisse für Veränderung des HbA_{1c} (%) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (PPS [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=44			Empagliflozin (pooled) N=45			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^{b,c}	n ^a	Mittelwert (SD) ^{b,c}	Veränderung (SE) ^{b,c}	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^{b,c}
Sensitivitätsanalyse II (PPS [OC-AD])						
Studienbeginn						
44	8,05 (1,27) ^d	-	45	8,04 (1,33) ^d	-	-
Woche 26						
44	8,70 (0,24)	0,67 (0,24)	45	7,68 (0,26)	-0,35 (0,26)	-1,02 [-1,71; -0,33] 0,0038

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=44			Empagliflozin (pooled) N=45			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^{b,c}	n ^a	Mittelwert (SD) ^{b,c}	Veränderung (SE) ^{b,c}	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^{b,c}
Quelle: [30]						
Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation.						
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.						
b: Kombinierte Schätzungen für die 500 vollständigen Imputationen auf Grundlage des „Wash-Out“ Ansatzes nach Rubinschen Regeln.						
c: Aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Behandlung und Alterskategorie zu Randomisierung						
d: Unadjustierte Werte						
ANCOVA: Analysis of Covariance; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; OC-AD: Observed Cases All Data; PPS: Per-Protocol Set (Population der Patienten aus mITT, die keine definierten Protokollverletzungen aufwiesen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)						

In der stetigen Auswertung der Veränderung des HbA_{1c} (%) zeigte sich in der Hauptanalyse über den gesamten Studienverlauf (Woche 4 bis Woche 26) im Vergleich zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Empagliflozin gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Placebo war eine klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} (gemessen mittels Hedges'g) unter Behandlung mit Empagliflozin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf feststellbar (Hedges'g [95%-KI] zu Woche 4: -1,19 [-1,59; -0,80]; zu Woche 12: -0,77 [-1,17; -0,38]; zu Woche 26: -0,63 [-1,04; -0,23]) (Tabelle 4-19, Abbildung 4-6).

Die Ergebnisse der Hauptanalyse konnten durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt werden (Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).

Responder-AnalysenTabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des HbA_{1c} (%) zu Woche 26 (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^e	p-Wert ^e
Veränderung des HbA_{1c}							
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert <6,5% zu Woche 26							
53	5 (9,4)	52	11 (21,2)	2,24 [0,85; 9,54]	2,58 [0,83; 8,76]	0,12 [-0,02; 0,26]	0,1152
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert <7,0% zu Woche 26							
53	13 (24,5)	52	18 (34,6)	1,41 [0,77; 2,81]	1,63 [0,69; 3,86]	0,10 [-0,08; 0,28]	0,2871
RR oder OR kleiner als 1 bzw. RD kleiner als Null weisen auf ein kleineres Risiko für Empagliflozin (pooled) hin. a: Anzahl Patienten in der mITT Population (Population aller randomisierten und mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelten Patienten, für die eine Messung des HbA _{1c} zu Studienbeginn erfolgte). b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Exaktes KI nach Chan und Zhang. d: Exaktes mid-p 95%-KI e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test) HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Unter Behandlung mit Empagliflozin erreichten elf Patienten (21,2%) einen HbA_{1c} <6,5% und 18 Patienten (34,6%) einen HbA_{1c} <7,0% zu Woche 26. Im Vergleich dazu erreichten dies unter Behandlung mit Placebo nur fünf Patienten (9,4%) bzw. 13 Patienten (24,5%). Der Behandlungsvorteil von Empagliflozin war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-22).

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der Nüchtern glukose

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Veränderung der Nüchtern glukose

Studie	Operationalisierung
DINAMO	<p><u>Veränderung der Nüchtern glukose</u></p> <p>Folgende Analyse wird im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) für mITT (OC-AD-BOCF). <p>Die Bestimmung der Nüchtern glukose erfolgte gemäß Studienprotokoll zu folgenden Zeitpunkten: Visite 2, Visite 5, Visite 8 (EOT, Ende der Behandlung). Patienten, welche die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, mussten sofort die Visite zum Ende der Behandlung (EOT) durchführen.</p> <p>Die Bestimmung der Nüchtern glukose erfolgte im Zentrallabor unter Verwendung validierter Assays. Vor der Entnahme der entsprechenden Blutproben zur Bestimmung der Nüchtern glukose sollten die Patienten seit mindestens acht Stunden nüchtern sein (über Nacht) und die Studienmedikation noch nicht eingenommen haben.</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) (OC-AD-BOCF). In der Studie DINAMO entsprach die mITT-Population dem „Randomised Set“.</p> <p>Die Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate und Behandlung und Alter zu Studienbeginn als kategoriale Faktoren durchgeführt (inkl. Hedges'g).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels „Baseline observation carried forward“ imputiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); mITT: modified Intention-to-Treat; OC-AD-BOCF: Observed Cases All Data, Baseline Observation Carried Forward</p>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nüchtern glukose 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
DINAMO						
Veränderung der Nüchtern glukose	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD-BOCF]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^c Hedges'g [95%-KI]
Studienbeginn						
52	158,62 (53,80)	-	48	154,43 (57,78)	-	-
Woche 26						
52	174,34 (79,49)	15,70 (8,21)	48	136,91 (55,03)	-19,48 (8,56)	-35,18 [-58,61; -11,74] 0,0035 -0,59 [-0,99, -0,20]

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n^a	Mittelwert (SD)^b	Veränderung (SE)^c	n^a	Mittelwert (SD)^b	Veränderung (SE)^c	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert^c Hedges'g [95%-KI]
<p>Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.</p> <p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Unadjustierte Werte c: Adjustiert aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn als Kovariate und Behandlung und Alter zu Studienbeginn als kategoriale Faktoren.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: modified Intention-to-Treat; N/n: Anzahl Patienten; OC-AD-BOCF: Observed Cases All Data, Baseline Observation Carried Forward; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>						

Die Auswertung der stetigen Veränderung der Nüchtern glukose (mmol/l) zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil für Empagliflozin gegenüber Placebo zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (Mittlere Differenz [95%-KI]: -35,18 [-58,61, -11,74]; p=0,0035) (Tabelle 4-25).

Unter Behandlung mit Empagliflozin kam es zu einer Reduktion der Nüchtern glukose um 19,48 mmol/l. Im Gegensatz dazu konnte bei einer Behandlung mit Placebo ein Anstieg der Nüchtern glukose um 15,70 mmol/l beobachtet werden (Tabelle 4-25).

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung des Körpergewichts

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der Veränderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
DINAMO	<p><u>Veränderung des Körpergewichts</u></p> <p><u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) für mITT (OC-AD). <p>Die Bestimmung des Körpergewichts erfolgte gemäß Studienprotokoll zu folgenden Zeitpunkten: Visite 1B, Visite 2, Visite 3, Visite 4, Visite 5, Visite 6, Visite 7, Visite 8 (EOT; Ende der Behandlung) und Visite 9 (Follow-Up).</p> <p>Patienten, welche die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, mussten sofort die Visite zur Ende der Behandlung (EOT) durchführen. Zudem waren diese Patienten dazu angehalten, die Visite 9 (telefonisch oder vor Ort) wahrzunehmen, um mindestens die Erfassung unerwünschter Ereignisse, Begleittherapien und den Vitalstatus zu gewährleisten.</p> <p>Aufgrund der außergewöhnlichen Situation bezüglich der COVID-19 Pandemie, waren Laboruntersuchungen auch zu den Visiten 3, 4A, 6, 7 und 9 zulässig.</p> <p>Bei der Bestimmung des Körpergewichts zu den Visiten 2, 5 und 8 (Ende der Behandlung) sollten die Patienten seit mindestens acht Stunden nüchtern sein (über Nacht).</p> <p>Die Bestimmung des Körpergewichts basierte auf standardisierten Messverfahren mit kalibrierten Waagen.</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) (OC-AD). In der Studie DINAMO entsprach die mITT-Population dem „Randomised Set“.</p> <p>Als Auswertung der stetigen Werte im Zeitverlauf wurden Analysen mittels MMRM (inkl. Hedges'g) mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt durchgeführt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
<p>COVID-19: Coronavirus SARS-CoV-2; EOT: Behandlungsende (End of Treatment); mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); OC-AD: Observed Cases All Data</p>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Körpergewichts 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
DINAMO						
Veränderung des Körpergewichts	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^c Hedges'g [95%-KI] ^d
Studienbeginn						
52	98,87 (29,62)	-	52	98,66 (24,35)	-	-
Woche 4						
50	97,99 (29,50)	0,05 (0,27)	49	96,41 (23,84)	-0,84 (0,27)	-0,88 [-1,64; -0,13] 0,0216 -0,47 [-0,86; -0,07]

Endpunkt – Studie DINAMO						
Placebo N=53			Empagliflozin (pooled) N=52			Behandlungseffekt
n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	n ^a	Mittelwert (SD) ^b	Veränderung (SE) ^c	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^c Hedges'g [95%-KI] ^d
Woche 12						
52	99,14 (29,52)	0,27 (0,46)	48	96,78 (24,42)	-1,14 (0,47)	-1,40 [-2,70; -0,10] 0,0351 -0,43 [-0,82; -0,03]
Woche 26						
50	98,54 (28,85)	-0,04 (0,69)	48	97,38 (24,99)	-0,79 (0,70)	-0,75 [-2,68; 1,19] 0,4476 -
<p>Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.</p> <p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Unadjustierte Werte c: Adjustiert aus MMRM mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt d: Hedges'g basiert auf den adjustierten Mittelwerten der Behandlungen und der zugehörigen gepoolten Standardabweichung und wurde nur berechnet im Falle eines signifikanten Behandlungseffektes.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); N/n: Anzahl Patienten; OC-AD: Observed Cases All Data; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>						

In der stetigen Auswertung der Veränderung des Körpergewichts (kg) zeigten die Kinder und Jugendlichen unter Behandlung mit Empagliflozin während des gesamten Studienverlaufs geringeres Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn. Unter Behandlung mit Placebo kam es zu Woche 4 und Woche 12 zu einer leichten Zunahme des Gewichts und zu Woche 26 pendelte sich das Gewicht wieder auf dem Niveau zu Studienbeginn ein (Tabelle 4-28).

Zu Woche 4 und Woche 12 konnte im Vergleich zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Empagliflozin gegenüber Placebo beobachtet werden. Der zu Woche 4 (Mittlere Differenz [95%-KI]: -0,88 [-1,64; -0,13]; p=0,0216) und Woche 12 (Mittlere Differenz [95%-KI]: -1,40 [-2,70; -0,10]; p=0,0351) gezeigte Behandlungsvorteil blieb auch zu Woche 26 bestehen, allerdings zeigte sich an Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu Placebo (Mittlere Differenz [95%-KI]: -0,75 [-2,68; 1,19]; p=0,4476) (Tabelle 4-28).

4.3.1.3.1.2.4 Unzureichende glykämische Kontrolle

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der unzureichenden glykämischen Kontrolle

Studie	Operationalisierung
DINAMO	<p><u>Unzureichende glykämische Kontrolle</u></p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle bis Woche 26, d. h. Patienten, die eine glykämische Notfall-Therapie benötigen haben (Responder-Analysen). <p>Mindestens eines der folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jede neue zusätzliche antidiabetische Therapie, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation eingeführt wurde ○ Jede Erhöhung der täglichen Gesamtdosis des Basalinsulins um mehr als 0,1 IE/kg über der zu Studienbeginn verordneten Dosis, an mehr als 21 aufeinanderfolgenden Tagen. <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) (OC-AD). In der Studie DINAMO entsprach die mITT-Population dem „Randomised Set“.</p> <p>In der Analyse der binären Endpunkte wurden Effektschätzer und zugehörige Konfidenzintervalle und Tests wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das RR bzw. RD und das exakte 95%-KI (nach Chan und Zhang) wurden berechnet. • Das OR wird mit exaktem mid-p 95%-KI dargestellt. • Der p-Wert wurde mittels 2*p-Wert (einseitigem Suissa-Shuster Z-pooled Test) basierend auf dem RD berechnet. <p>IE: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; OC-AD: Observed Cases All Data; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unzureichende glykämische Kontrolle 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
DINAMO						
Unzureichende glykämische Kontrolle	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für unzureichende glykämische Kontrolle (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
Unzureichende glykämische Kontrolle							
Anteil an Patienten, mit unzureichender glykämischer Kontrolle bis zu Woche 26, d. h. Patienten, die eine glykämische Notfall-Therapie benötigen haben.							
53	6 (11,3)	52	5 (9,6)	0,85 [0,25; 2,92]	0,83 [0,22; 3,05]	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,8575
RR oder OR kleiner als 1 bzw. RD kleiner als Null weisen auf ein kleineres Risiko für Empagliflozin (pooled) hin. a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und ohne mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen). b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Exaktes KI nach Chan und Zhang. d: Exaktes mid-p 95%-KI e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test) KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Bis Woche 26 wurde bei fünf Patienten (9,6%) unter Behandlung mit Empagliflozin und sechs Patienten (11,3%) unter Behandlung mit Placebo eine unzureichende glykämische Kontrolle festgestellt, die eine Behandlung mit einer Notfall-Therapie notwendig machte. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und der Behandlung mit Placebo (Tabelle 4-31).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studie DINAMO wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
DINAMO	<p><u>Gesamtraten UE</u></p> <p><u>UE jeglichen Schweregrades bis Woche 26</u></p> <p>UE waren definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, inkl. Verschlechterung einer Grunderkrankung, bei einem Studienteilnehmer, welcher ein Arzneimittel erhält. Das Ereignis muss dabei nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Medikation stehen. Ein UE war daher jegliches ungünstige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, mit oder ohne Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation.</p> <p><u>Schwere UE bis Woche 26</u></p> <p>Jegliche UE, die vom Prüfarzt als „schwer“ eingestuft worden sind (definiert als Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben)</p> <p><u>SUE bis Woche 26</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfall • jegliche lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden. <p><u>UE, die zum Therapieabbruch führten (bis Woche 26)</u></p> <p>Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p><u>Weitere deskriptive Analysen</u></p> <p>Zusätzlich erfolgt eine Darstellung deskriptiver Ergebnisse zu Nebenwirkungen unter Behandlung mit Empagliflozin bis Woche 52, zur Analyse der gesamten aktiven Behandlungsperiode (siehe Abbildung 4-2).</p> <p><u>Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (bis Woche 26)</u></p> <p>Die oben genannten Gesamtraten bzgl. UE, schwere UE und SUE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden Ereignisse der System Organklassen (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Hyperglykämie ○ PT Polydypsie ○ PT diabetische Ketoazidose • SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Dysurie ○ PT Pollakisurie ○ PT Polyurie

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PT Mikroalbuminurie ● SOC Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Albuminurie ○ PT Albumin im Urin nachweisbar ○ PT Glukose im Urin <p><u>Präspezifizierte UE-Konzepte</u></p> <p><u>AESI bis Woche 26</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan [55] als AESI definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ) ● Verletzungen der Haut (narrow SMQ) ● Pankreatitis (narrow SMQ, PT) ● Pankreaskarzinom (narrow BICMQ) ● Leberschaden (narrow sub SMQ) ● Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ) ● Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ) ● Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt) <p><u>Spezifische UE bis Woche 26</u></p> <p>Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan [55] als spezifische UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglykämien (gemäß Prüfarzt) ● Harnwegsinfektionen (narrow sub BICMQ) ● Genitalinfektionen (narrow sub BICMQ) ● Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ) ● Knochenbrüche (narrow BICMQ) ● Athralgie (HLGT) ● Pemphigoid bei bullösen Zuständen (HLT) ● Volumenmangel (narrow BICMQ) ● Ketonmessungen, die als UE berichtet werden (narrow BICMQ) <p><u>Andere UE bis Woche 26</u></p> <p>Folgende Ereignisse wurden analog zur G-BA Spruchpraxis neu operationalisiert^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nicht-schwere Hypoglykämien^a (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von <54 mg/dl bzw. ≤70 mg/dl) ● Schwere Hypoglykämien^b (Fremdhilfe erforderlich; gemäß Angaben im Prüfbogen bzw. eCRF) <p>Auf eine Darstellung von AESIs und spezifischen bzw. anderen UE, die bei keinem Patienten aufgetreten sind, wird nachfolgend verzichtet.</p> <p><u>UE nach SOC bzw. PT bis Woche 26</u></p> <p>Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10% (5%) der Patienten ein (schwerwiegendes) Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p><u>Details zu den Analysen:</u></p> <p>Berichtet werden alle UE, die während der Behandlungsphase der Studie aufgetreten sind (d. h. Ereignisse, welche ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind, sowie bis zu 7 Tage danach).</p> <p>Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>MedDRA v25.0.</p> <p>Die Auswertung basierte auf dem „Treated set“ (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) und der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels der Effektmaße RR und OR sowie über die RD und zugehörige Konfidenzintervalle (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p>
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung neuoperationalisiert gemäß Spruchpraxis des G-BA gegenüber der präspezifizierten Definition dieses Endpunkt im Statistischen Analyseplans [55].</p> <p>b: In der Studie DINAMO traten keine schweren Hypoglykämien auf (Details siehe Anhang 4-G).</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; dl: Deziliter; eCRF: elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLGt: High Level Group Term; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen 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
DINAMO						
Nebenwirkungen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ erfolgte die Auswertung auf Basis des TS, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im TS entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial 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.

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-34: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 26

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
UE jeglichen Schweregrads							
53	34 (64,2)	52	40 (76,9)	1,20 [0,93; 1,60]	1,86 [0,79; 4,47]	0,13 [-0,05; 0,30]	0,2036
UE jeglichen Schweregrads ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
53	33 (62,3)	52	40 (76,9)	1,24 [0,95; 1,64]	2,02 [0,86; 4,82]	0,15 [-0,04; 0,32]	0,1257
Schwere unerwünschte Ereignisse							
53	2 (3,8)	52	1 (1,9)	0,51 [0,02; 5,59]	0,50 [0,02; 6,79]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6927
Schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
53	2 (3,8)	52	1 (1,9)	0,51 [0,02; 5,59]	0,50 [0,02; 6,79]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6927
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
53	2 (3,8)	52	2 (3,8)	1,02 [0,07; 15,13]	1,02 [0,10; 10,11]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,0000
SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
53	1 (1,9)	52	2 (3,8)	2,04 [0,19; 55,36]	2,08 [0,15; 62,46]	0,02 [-0,07; 0,11]	0,6702
UE die zum Therapieabbruch führten							
53	2 (3,8)	52	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
RR oder OR kleiner als 1 bzw. RD kleiner als Null weisen auf ein kleineres Risiko für Empagliflozin (pooled) hin.							
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.							
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.							
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang.							
d: Exaktes mid-p 95%-KI							
e: 2* p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test)							
KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse – sowie für UE, die zum Therapieabbruch führten, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-34).

Jegliche UE traten numerisch häufiger unter Behandlung mit Empagliflozin (76,9%) im Vergleich zu Placebo (64,2%) auf. Schwere UE traten unter Behandlung mit Empagliflozin bei einem Patienten (1,9%) und unter Behandlung mit Placebo bei zwei Patienten auf (3,8%). SUE wurden in beiden Behandlungsarmen bei jeweils zwei Patienten (3,8%) berichtet. Bei zwei Patienten (3,8%) im Placebo-Arm führten UE zum Abbruch der Behandlung. Unter Behandlung mit Empagliflozin musste bei keinem Patienten die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen werden. Die Analyse ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse hatte nur einen sehr geringen Einfluss auf die Gesamtraten der UE (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term bis Woche 26

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term		
Anzahl Patienten, N	53	52
UE, die zum Therapieabbruch führten, N (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,9)	0 (0,0)
akute Pankreatitits	1 (1,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	0 (0,0)
Polyurie	1 (1,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,9)	0 (0,0)
unregelmäßige Menstruation	1 (1,9)	0 (0,0)

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

DINAMO	Placebo	Empagliflozin (pooled)
UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term		
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 25.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Im Placebo-Arm brachen zwei Patienten (3,8%) die Therapie aufgrund von UE ab. Die aufgetretenen UE sind der SOC „gastrointestinale Erkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zuzuordnen.

Unter Behandlung mit Empagliflozin musste bei keinem Patienten die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen werden (Tabelle 4-35).

Ergänzend: Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52

Tabelle 4-36: Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52

DINAMO	Empagliflozin (pooled) N=83 (100,0%)	
Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52	n (%)	Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko
UE jeglichen Schweregrads	63 (75,9)	320,4
Schwere unerwünschte Ereignisse	3 (3,6)	4,9
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (1,2)	1,6
SUE	3 (3,6)	4,9
Todesfall	0 (0,0)	0,0
lebensbedrohliche Situation	1 (1,2)	1,6
bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität	0 (0,0)	0,0
Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung	3 (3,6)	4,9
kongenitale Anomalie/Geburtsfehler	0 (0,0)	0,0
Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden.	1 (1,2)	1,6
Andere signifikante UE (gem ICH E3)	0 (0,0)	0,0
Für die vorliegenden deskriptiven Ergebnisse zu Nebenwirkungen wurden alle Patienten innerhalb der aktiven Behandlungsperiode berücksichtigt, diese umfassten:		
<ul style="list-style-type: none"> • Linagliptin 5 mg, nicht dargestellt, da für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant • Empagliflozin (pooled) 		

DINAMO	Empagliflozin (pooled) N=83 (100,0%)	
Deskriptive Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52	n (%)	Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko
<ul style="list-style-type: none"> ○ Responder zu Woche 12, verbleiben bei 10 mg ○ Non-Responder zu Woche 12, verbleiben bei 10 mg ○ Non-Responder zu Woche 12, Dosiserhöhung auf 25 mg ○ Patienten, welche die Studie vor Woche 14 abgebrochen haben ○ Patienten mit Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg, die ursprünglich Placebo erhalten hatten 		
<p>Quelle: Studienbericht Table 15.3.1.1.2: 1 [30].</p> <p>ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; mg: Milligramm; N/n: Anzahl Patienten; PJ: Patientenjahre; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

In Tabelle 4-36 sind die deskriptiven Ergebnisse zu Nebenwirkungen unter Behandlung mit Empagliflozin bis Woche 52 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.2 Präspezifizierte UE-Konzepte

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus DINAMO bis Woche 26

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
AESI jeglichen Schweregrads							
Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)							
53	1 (1,9)	52	4 (7,7)	4,08 [0,57; 103,04]	4,33 [0,52; 109,12]	0,06 [-0,04; 0,17]	0,2345
Pankreatitis (narrow SMQ, PT)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Leberschaden (narrow Sub SMQ)							
53	1 (1,9)	52	2 (3,8)	2,04 [0,19; 55,36]	2,08 [0,15; 62,46]	0,02 [-0,07; 0,11]	0,6702
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Schwere AESI							
Pankreatitis (narrow SMQ, PT)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Schwerwiegende AESI							
Pankreatitis (SUE) (narrow SMQ, PT)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow Sub SMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Spezifische UE jeglichen Schweregrads							
Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)							
53	2 (3,8)	52	6 (11,5)	3,06 [0,658; 33,98]	3,33 [0,66; 24,70]	0,08 [-0,03; 0,20]	0,1532
Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von ≤70 mg/dl)							
53	2 (3,8)	52	8 (15,4)	4,08 [1,00; 33,98]	4,64 [1,00; 32,98]	0,12 [0,00; 0,25]	0,0507

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ)							
53	1 (1,9)	52	3 (5,8)	3,06 [0,32; 78,52]	3,18 [0,32; 85,31]	0,04 [-0,05; 0,14]	0,3583
Genitalinfektionen (narrow Sub SMQ)							
53	1 (1,9)	52	1 (1,9)	1,02 [0,03; 33,97]	1,02 [0,03; 40,49]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,0000
Athralgie (HLGT-primärer Pfad)							
53	1 (1,9)	52	1 (1,9)	1,02 [0,03; 33,97]	1,02 [0,03; 40,49]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,0000
Volumenmangel (narrow BIcMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Ketonmessung, berichtet als UE (narrow BIcMQ)							
53	2 (3,8)	52	2 (3,8)	1,02 [0,07; 15,13]	1,02 [0,10; 10,11]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,0000
Schwere spezifische UE							
Volumenmangel (narrow BIcMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361
Schwerwiegende spezifische UE							
Volumenmangel (SUE) (narrow BIcMQ)							
53	1 (1,9)	52	0 (0,0)	0,00 [0,00; 14,86]	0,00 [0,00; 9,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5361

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
RR oder OR kleiner als 1 bzw. RD kleiner als Null weisen auf ein kleineres Risiko für Empagliflozin (pooled) hin. Dargestellt sind alle AESI/Spezifischen UE, die bei mindestens einem Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Details siehe Tabelle 4-32). a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Exaktes KI nach Chan und Zhang. d: Exaktes mid-p 95%-KI e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test) AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); BICMQ: BI-customised MedDRA Query; dl: Deziliter; HLTG: High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

In der Auswertung der präspezifizierten UE-Konzepte waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo festzustellen (Tabelle 4-37).

Die AESI „Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)“ (7,7% vs. 1,9%) und „Leberschaden (narrow Sub SMQ)“ (3,8% vs. 1,9%) traten numerisch häufiger unter Behandlung mit Empagliflozin auf. Hingegen traten „Pankreatitis (narrow SMQ, PT)“, „Abnehmende Nierenfunktion (narrow Sub SMQ)“ und „Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)“ bei jeweils einem Patienten (1,9%) unter Behandlung mit Placebo, hingegen bei keinem Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin auf. Die AESI „Hautläsion (narrow SMQ)“, „Pankreaskrebs (narrow BICMQ)“ und „Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führten (gemäß Prüfarzt)“ traten weder unter Behandlung mit Empagliflozin noch unter Behandlung mit Placebo auf.

„Pankreatitis (narrow SMQ, PT)“, „Abnehmende Nierenfunktion (narrow Sub SMQ)“ und „Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)“ wurden bei jeweils einem Patienten (1,9%) unter Behandlung mit Placebo sowohl als schwer als auch schwerwiegend eingestuft. Schwerwiegende AESI traten bei Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin nicht auf.

Die spezifischen UE „Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigtem Plasmaglukosewert von <54 mg/dl bzw. ≤70 mg/dl)“ traten numerisch häufiger unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo auf (11,5% vs. 3,8% bzw. 15,4% vs. 3,8%). Der Großteil der Patienten, bei denen unter Behandlung mit Empagliflozin ein hypoglykämischen Ereignis aufgetreten ist, erhielten als Hintergrundtherapie Insulin. Dies bestätigt das geringe intrinsische Hypoglykämierisiko von Empagliflozin. Schwere Hypoglykämien hingegen traten in keinem Studienarm auf. „Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ)“ (5,8% vs. 1,9%)“ traten ebenfalls numerisch häufiger unter Behandlung mit

Empagliflozin auf. „Genitalinfektionen (narrow Sub SMQ)“ und „Athralgie (HLGT-primärer Pfad)“ bzw. „Ketonmessung, berichtet als UE (narrow BICMQ)“ traten im Placebo- und Empagliflozin-Arm jeweils bei einem (1,9%) bzw. zwei Patienten (3,8%) gleichhäufig auf. „Volumenmangel (narrow BICMQ)“ trat bei einem Patienten (1,9%) unter Therapie mit Placebo, aber nicht unter Therapie mit Empagliflozin auf. „Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BICMQ)“, „Knochenbrüche (narrow BICMQ)“ und „Pemphigoid bei bullösen Zuständen (HLT)“ traten weder unter Behandlung mit Empagliflozin noch unter Behandlung mit Placebo auf. „Volumenmangel (narrow BICMQ)“ wurde bei einem Patienten (1,9%) unter Therapie mit Placebo als schwer und schwerwiegend eingestuft.

Zusammenfassend zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Nachteile bei Ereignissen zu präspezifizierten UE-Konzepten. Die beobachteten Ergebnisse spiegeln das bekannte Nebenwirkungsspektrum von Empagliflozin bei Erwachsenen wider.

4.3.1.3.1.4.3 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus DINAMO

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)							
53	13 (24,5)	52	18 (34,6)	1,41 [0,77; 2,81]	1,63 [0,69; 3,86]	0,10 [-0,08; 0,28]	0,2871
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)							
53	12 (22,6)	52	16 (30,8)	1,36 [0,70; 2,84]	1,52 [0,63; 3,70]	0,08 [-0,10; 0,25]	0,5361
PT Hypoglykämien (UE)							
53	5 (9,4)	52	11 (21,2)	2,24 [0,85; 9,54]	2,58 [0,83; 8,76]	0,12 [-0,02; 0,26]	0,1152
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)							
53	10 (18,9)	52	12 (23,1)	1,22 [0,57; 2,85]	1,29 [0,49; 3,40]	0,04 [-0,12; 0,21]	0,6927

Endpunkt – Studie DINAMO							
Placebo		Empagliflozin (pooled)		Behandlungseffekt Empagliflozin (pooled) vs. Placebo			
N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RD [95%-KI] ^c	p-Wert ^e
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE)							
53	11 (20,8)	52	11 (21,2)	1,02 [0,46; 2,24]	1,02 [0,39; 2,68]	0,00 [-0,16; 0,17]	1,0000
PT Kopfschmerz (UE)							
53	7 (13,2)	52	8 (15,4)	1,16 [0,42; 3,29]	1,19 [0,39; 3,73]	0,02 [-0,12; 0,17]	0,8366
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)							
53	8 (15,1)	52	2 (3,8)	0,25 [0,03; 1,04]	0,23 [0,03; 1,05]	-0,11 [-0,24; 0,00]	0,0583
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)							
53	7 (13,2)	52	3 (5,8)	0,44 [0,07; 1,57]	0,40 [0,08; 1,64]	-0,07 [-0,21; 0,04]	0,2490
SOC Untersuchungen							
SOC Untersuchungen (UE)							
53	7 (13,2)	52	6 (11,5)	0,87 [0,29; 2,73]	0,86 [0,25; 2,85]	-0,02 [-0,15; 0,12]	0,8737
RR oder OR kleiner als 1 bzw. RD kleiner als Null weisen auf ein kleineres Risiko für Empagliflozin (pooled) hin. Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10% (5%) der Patienten ein (schwerwiegendes) Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Exaktes KI nach Chan und Zhang. d: Exaktes mid-p 95%-KI e: 2*einseitiger p-Wert (Suissa-Shuster Z-pooled Test) KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Jegliche UE auf der SOC bzw. PT-Ebene wurden ausgewertet, wenn der prozentuale Anteil der Patienten mit UE in mindestens einem Behandlungsarm größer als 10% war, bzw. bei schweren und schwerwiegenden UE entsprechend größer als 5% (Tabelle 4-38).

Auf SOC und PT-Ebene wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen UE auf SOC-Ebene waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Empagliflozin vs. Placebo: 34,6% vs. 24,5%), gefolgt von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (30,8% vs. 22,6%), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (23,1% vs. 18,9%) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (21,2% vs. 20,8%).

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC bzw. PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Basis der Subgruppenbetrachtungen ist die DINAMO-Studie. Die verwendete Methodik bezüglich Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-39 zeigt die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Tests auf Homogenität der Subgruppen (H_0) wurden zum Niveau von 5% durchgeführt. Im Falle von signifikanten p-Werten der entsprechenden Tests in den verschiedenen Analysen werden die Endpunktergebnisse nach Subgruppenmerkmal dargestellt und im Hinblick auf potenzielle Effektmodifikationen diskutiert.

Im Folgenden werden zunächst die Tests nach Endpunkt und Merkmal dargestellt. Ergebnisse werden getrennt nach Subgruppenmerkmal im Fall eines signifikanten p-Wertes tabelliert und beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben statistischer Signifikanz auch Gesamtergebnisse, Konsistenz, medizinische Rationale und Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DINAMO

Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DINAMO

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Mortalität									
Gesamtmortalität^c									
n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität									
Veränderung des HbA_{1c}									
Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten mit HbA_{1c} Wert <6,5% zu Woche 26 (Responder-Analyse)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten mit HbA_{1c} Wert <7,0% zu Woche 26 (Responder-Analyse)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Nüchtern glukose									
Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Körpergewichts									
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unzureichende glykämische Kontrolle									
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle (Responder-Analyse)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Nicht zutreffend									
Nebenwirkungen									
Gesamtraten UE									
Gesamtraten UE									
UE jeglichen Schweregrades									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE, die zum Therapieabbruch führten									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse									
Gesamtraten UE									
UE jeglichen Schweregrades									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Präspezifizierte UE-Konzepte									
AESI jeglichen Schweregrads									
Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pankreatitis (narrow SMQ, PT)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Leberschaden (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere AESI									
Pankreatitis (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwerwiegende AESI									
Pankreatitis (SUE) (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow SMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMQ)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spezifische UE jeglichen Schweregrads									
Hypoglykämien^b (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypoglykämien^b (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von ≤70 mg/dl)									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zapitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Harnwegsinfektionen (narrow sub BIcMQ)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Genitalinfektionen (narrow sub BIcMQ)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Athralgie (HLGT)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ketonmessungen, die als UE berichtet werden (narrow BIcMQ)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere spezifische UE									
Volumenmangel (narrow BIcMQ)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende spezifische UE									
Volumenmangel (SUE) (narrow BIcMQ)									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT									
Nicht zutreffend, da der Schwellenwert gemäß Dossievorlage für SOC bzw. PT nicht erreicht wurde. Details siehe Anhang 4-G.									
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Abweichend vom statistischen Analysenplan wurden, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten je Subgruppe (<10 Patienten), zur Analyse des Subgruppenmerkmals „Nüchtern glukose zu Studienbeginn“ breitere Schwellenwerte gewählt: <126 vs. ≥126 mg/dl anstelle von <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis <200 vs. ≥200 mg/dl.</p> <p>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung neuoperationalisiert gemäß Spruchpraxis des G-BA gegenüber der präspezifizierten Definition dieses Endpunkt im Statistischen Analyseplan [55].</p> <p>c: In der Studie DINAMO traten keine Todesfälle auf.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ANCOVA: Analysis of Covariance;; BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; BMI: Body-Mass-Index; dl: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HLGT: High Level Group Term; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DINAMO

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-40 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DINAMO

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zapitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Morbidität									
Veränderung des HbA_{1c}									
Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)									
Woche 4									
0,5999	0,7240	0,2736	0,1470	0,0695	<0,0001	0,0529	0,2813	n. b.	0,3933
Woche 12									
0,7556	0,7124	0,2594	0,4864	0,0917	0,0004	0,0359	0,7244	n. b.	0,3210
Woche 26									
0,3678	0,3333	0,2497	0,3109	0,8190	0,0080	0,0433	0,7903	n. b.	0,3793
Anteil Patienten mit HbA_{1c} Wert <6,5% zu Woche 26 (Responder-Analyse)									
n. b.	n. b.	n. b.	0,8531	n. b.	n. b.	n. b.	0,7170	n. b.	n. b.
Anteil Patienten mit HbA_{1c} Wert <7,0% zu Woche 26 (Responder-Analyse)									
0,6157	0,8519	0,9114	0,8629	0,2861	0,3837	0,5263	0,9285	n. b.	0,4067
Veränderung der Nüchtern glukose									
Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA)									
0,6938	0,4022	0,9030	0,2819	0,8765	0,0680	0,0137	0,0044	n. b.	0,5779
Veränderung des Körpergewichts									
Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)									
Woche 4									
0,7108	0,5749	0,2849	0,4824	0,8300	0,5463	0,0593	0,1227	n. b.	0,9650

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Woche 12									
0,7212	0,6988	0,3487	0,5533	0,8294	0,2914	0,2257	0,2918	n. b.	0,8732
Woche 26									
0,6671	0,6186	0,3702	0,7710	0,6440	0,4566	0,4774	0,7668	n. b.	0,4845
Unzureichende glykämische Kontrolle									
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle (Responder-Analyse)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Nebenwirkungen									
Gesamtraten UE									
Gesamtraten UE									
UE jeglichen Schweregrades									
0,1035	0,8656	0,8040	0,5267	0,4750	0,6356	0,3967	0,9500	n. b.	0,8783
Schwere UE									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SUE									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE, die zum Therapieabbruch führten									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse									
UE jeglichen Schweregrades									
0,1909	0,7027	0,5922	0,6988	0,6856	0,7500	0,3222	0,8823	n. b.	0,9154
Schwere UE									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SUE									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Präspezifizierte UE-Konzepte									
AESI jeglichen Schweregrads									
Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Pankreatitis (narrow SMQ, PT)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Leberschaden (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwere AESI									
Pankreatitis (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegende AESI									
Pankreatitis (SUE) (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow SMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
Spezifische UE jeglichen Schweregrads									
Hypoglykämien ^b (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Hypoglykämien ^b (mit spezifischen Symptomen und bestätigendem Plasmaglukosewert von ≤70 mg/dl)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Harnwegsinfektionen (narrow sub BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Genitalinfektionen (narrow sub BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Athralgie (HLGT)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ketonmessungen, die als UE berichtet werden (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwere spezifische UE									
Volumenmangel (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegende spezifische UE									
Volumenmangel (SUE) (narrow BICMQ)									
n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Geschlecht	Alter	Geographische Region	BMI zu Studienbeginn	BMI z-Score zu Studienbeginn	HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn	Nüchtern glukose zu Studienbeginn ^a	eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn	Antidiabetische Hintergrundtherapie	Zeit seit der Diagnose des Diabetes mellitus
UE nach SOC und PT									
Nicht zutreffend, da für keine SOC und kein PT der Schwellenwert gemäß Dossier Vorlage erreicht wurde. Details siehe Anhang 4-G.									
<p>a: Abweichend vom Statistischen Analysenplan wurden, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten je Subgruppe (<10 Patienten), zur Analyse des Subgruppenmerkmals „Nüchtern glukose zu Studienbeginn“ breitere Schwellenwerte gewählt: <126 vs. ≥126 mg/dl anstelle von <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis <200 vs. ≥200 mg/dl.</p> <p>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung neu operationalisiert gemäß Spruchpraxis des G-BA gegenüber der präspezifizierten Definition dieses Endpunkt im Statistischen Analyseplan [55].</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ANCOVA: Analysis of Covariance; BICMQ: BI-customised MedDRA Query; BMI: Body-Mass-Index; dl: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HLGT: High Level Group Term; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); n. b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm je Endpunkt für die Studie DINAMO

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Veränderung des HbA_{1c}(%) im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM für Daten im Zeitverlauf) (mITT [OC-AD]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO								
Placebo				Empagliflozin (pooled)				Behandlungseffekt
N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^d Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)								
HbA_{1c} zu Studienbeginn								
Woche 4				p-Wert des Interaktionstests ^e =<0,0001				
HbA_{1c} zu Studienbeginn: <8,0%								
29	26	7,02 (0,66)	-0,11 (0,10)	28	27	6,73 (0,71)	-0,28 (0,10)	-0,17 [-0,44; 0,10] 0,2162 -
HbA_{1c} zu Studienbeginn: 8,0% bis 9,0%								
12	12	8,53 (0,48)	0,18 (0,14)	12	12	7,55 (0,42)	-0,83 (0,14)	-1,01 [-1,41; -0,60] <0,0001 -2,01 [-2,82; -1,20]
HbA_{1c} zu Studienbeginn: >9,0%								
12	12	10,28 (1,23)	0,36 (0,14)	12	11	8,83 (0,61)	-1,04 (0,15)	-1,40 [-1,82; -0,99] <0,0001 -2,79 [-3,62; -1,97]
Woche 12				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0004				
HbA_{1c} zu Studienbeginn: <8,0%								
29	28	7,26 (1,08)	0,11 (0,23)	28	27	6,96 (1,76)	-0,02 (0,24)	-0,13 [-0,79; 0,52] 0,6913 -
HbA_{1c} zu Studienbeginn: 8,0% bis 9,0%								
12	12	8,62 (1,28)	0,26 (0,36)	12	11	7,05 (0,61)	-1,23 (0,36)	-1,49 [-2,49; -0,48] 0,0040 -1,22 [-2,04; -0,40]

Endpunkt – Studie DINAMO								
Placebo				Empagliflozin (pooled)				Behandlungseffekt
N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^d Hedges'g [95%-KI]
HbA_{1c} zu Studienbeginn: >9,0%								
12	12	10,83 (1,87)	0,91 (0,36)	12	10	8,17 (1,09)	-1,64 (0,38)	-2,55 [-3,58; -1,52] <0,0001 -2,08 [-2,93; -1,24]
Woche 26				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0080				
HbA_{1c} zu Studienbeginn: <8,0%								
29	27	7,70 (2,18)	0,52 (0,30)	28	26	7,19 (1,84)	0,24 (0,30)	-0,28 [-1,12; 0,55] 0,5035 -
HbA_{1c} zu Studienbeginn: 8,0% bis 9,0%								
12	11	8,80 (1,61)	0,47 (0,46)	12	12	7,83 (1,41)	-0,55 (0,45)	-1,02 [-2,30; 0,26] 0,1169 -
HbA_{1c} zu Studienbeginn: >9,0%								
12	12	11,14 (1,83)	1,22 (0,45)	12	9	8,37 (1,33)	-1,59 (0,51)	-2,82 [-4,16; -1,47] <0,0001 -1,82 [-2,69; -0,95]
Nüchtern glukose zu Studienbeginn^f								
Woche 12				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0359				
Nüchtern glukose zu Studienbeginn^f: <126 mg/dl								
13	12	7,37 (2,40)	-0,03 (0,37)	19	18	6,91 (2,11)	-0,17 (0,30)	-0,14 [-1,08; 0,80] 0,7674 -
Nüchtern glukose zu Studienbeginn^f: ≥126 mg/dl								
39	39	8,72 (1,74)	0,44 (0,21)	29	27	7,50 (0,98)	-0,91 (0,24)	-1,35 [-1,98; -0,73] <0,0001 -1,07 [-1,56; -0,57]

Endpunkt – Studie DINAMO								
Placebo				Empagliflozin (pooled)				Behandlungseffekt
N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^d Hedges'g [95%-KI]
Woche 26								p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0433
Nüchtern glukose zu Studienbeginn^f: <126 mg/dl								
13	11	7,74 (2,77)	0,26 (0,47)	19	18	7,34 (2,27)	0,24 (0,37)	-0,02 [-1,20; 1,15] 0,9699 -
Nüchtern glukose zu Studienbeginn^f: ≥126 mg/dl								
39	38	9,12 (2,25)	0,85 (0,25)	29	27	7,79 (1,22)	-0,63 (0,30)	-1,48 [-2,26; -0,70] 0,0003 -0,94 [-1,44; -0,45]
Der Studienarm zu Linagliptin wurde in die Analyse einbezogen, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.								
a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.								
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.								
c: Unadjustierte Werte								
d: Aus MMRM mit den Einflussgrößen Interaktionsterm Zeitpunkt*Behandlung*Subgruppe, Alter, Interaktionsterm Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt.								
e: Aus Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Zeitpunkt								
f: Abweichend vom Statistischen Analysenplan wurden, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten je Subgruppe (<10 Patienten), zur Analyse des Subgruppenmerkmals „Nüchtern glukose zu Studienbeginn“ breitere Schwellenwerte gewählt: <126 vs. ≥126 mg/dl anstelle von <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis <200 vs. ≥200 mg/dl.								
dl: Deziliter; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); N/n: Anzahl Patienten; OC-AD: Observed Cases All Data; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)								

Für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Studienbeginn (MMRM)“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen HbA_{1c} zu Studienbeginn und Nüchtern glukose zu Studienbeginn beobachten. Bei Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei Patienten mit einem höheren HbA_{1c}-Ausgangswert bzw. mit einer höheren Nüchtern glukose zu Studienbeginn ein Trend zu einer stärkeren HbA_{1c}-Senkung (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA) (mITT [OC-AD-BOCF]). aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie DINAMO								
Placebo				Empagliflozin (pooled)				Behandlungseffekt
N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^d Hedges'g [95%-KI]
Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA)								
Nüchtern glukose zu Studienbeginn				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0137				
<126 mg/dl								
13	13	111,52 (27,66)	12,68 (17,43)	19	19	123,58 (70,96)	21,19 (14,30)	8,52 [-36,05; 53,08] 0,7062 -
≥126 mg/dl								
39	39	195,29 (80,23)	16,75 (10,00)	29	29	145,64 (40,59)	-42,88 (11,57)	-59,63 [-89,87; -29,83] 0,0001 -0,96 [-1,44; -0,47]
eGFR-Wert (nach Zappitelli) zu Studienbeginn				p-Wert des Interaktionstests ^e =0,0044				
<120 ml/min/1,73 m²								
24	24	139,60 (50,04)	-1,18 (11,65)	21	20	138,30 (72,76)	5,10 (12,82)	6,27 [-28,01; 40,55] 0,7180 -
120 bis <150 ml/min/1,73 m²								
23	22	197,93 (89,58)	33,46 (12,19)	19	19	121,67 (22,23)	-39,06 (13,10)	-72,52 [-107,90; -37,14] <0,0001 -1,27 [-1,89; -0,65]
≥150 ml/min/1,73 m²								
6	6	226,84 (87,64)	32,03 (23,38)	12	9	165,96 (51,02)	-36,26 (19,07)	-68,29 [-128,10; -8,48] 0,0255 -1,19 [-2,24; -0,15]

Endpunkt – Studie DINAMO								
Placebo				Empagliflozin (pooled)				Behandlungseffekt
N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	N ^a	n ^b	Mittelwert (SD) ^c	Veränderung (SE) ^d	Mittlere Differenz [95%-KI] p-Wert ^d Hedges'g [95%-KI]
<p>Der Studienarm zu Linagliptin wurde in die Analyse einbezogen, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.</p> <p>a: Anzahl Patienten in der Subgruppe. b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis. c: Unadjustierte Werte d: Aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Behandlung, Subgruppe, Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe e: Aus Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe f: Abweichend vom Statistischen Analysenplan wurden zur Analyse des Subgruppenmerkmals „Nüchtern glukose zu Studienbeginn“ breitere Schwellenwerte gewählt: <126 vs. ≥126 mg/dl anstelle von <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis <200 vs. ≥200 mg/dl.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; dl: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten; mITT: modified Intention-to-Treat; ml: Milliliter; N/n: Anzahl Patienten; OC-AD-BOCF: Observed Cases All Data, Baseline Observation Carried Forward; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>								

Für den Endpunkt „Veränderung der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (ANCOVA)“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Nüchtern glukose und eGFR zu Studienbeginn beobachten.

Bei Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei Patienten mit einem höheren Nüchtern glukose-Ausgangswert ein Trend zu einer stärkeren Senkung der Nüchtern glukose (Tabelle 4-42).

Bei Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo mit einem eGFR-Wert von 120 bis <150 ml/min/1,73 m² zeigte sich ein stärkerer Abfall der Nüchtern glukose im Vergleich zu Patienten mit einer eGFR von <120 ml/min/1,73 m² bzw. ≥150 ml/min/1,73 m² (Tabelle 4-42).

4.3.1.3.2.4 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen – RCT

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der

Subgruppenanalysen die einen Interaktionstests mit $p < 0,05$ hatten, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich kein eindeutiges Muster über die Endpunkte hinweg.

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte daher basierend auf der gesamten Studienpopulation erfolgen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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 4-43: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
DINAMO	Studienbericht: [30]
	Protokoll: [7]
	Statistischer Analyseplan: [55]
	Studienregistereinträge: [57–59]
	Studienpublikation ^a : [57, 59, 60]
	Zusatzanalysen und -untersuchungen zum Dossier: siehe separater Anhang 4-G
a: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.	

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

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 4-49: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.2.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.2.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung zu Empagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 bis 17 Jahren werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie DINAMO herangezogen. Ergänzend werden die Ergebnisse der erwachsenen Population zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Ableitung des Zusatznutzens auf die pädiatrische Population übertragen.

Evidenzstufe

Bei der DINAMO-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 Verfahrensordnung vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus die Evidenzstufe Ib [54].

Studienqualität

Mit der Zulassungsstudie DINAMO liegt eine für das Anwendungsgebiet große randomisierte Studie vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Ergänzung zur bestehenden Behandlung (Metformin und/oder Insulin) bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Hintergrundtherapie über 26 Wochen untersucht.

In der Studie DINAMO wurden Kinder und Jugendliche ab 10 bis 17 Jahren mit nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung eingeschlossen. Die Studienpopulation entspricht somit vollständig dem bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

Das Verzerrungspotenzial der DINAMO-Studie wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.1 ff). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet. Die Randomisierung erfolgte verdeckt mittels geeigneter Methoden und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Validität der Endpunkte

Die Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT wurden anhand von patientenrelevanten Endpunkten erhoben. Die Endpunkte sind hinsichtlich ihrer Operationalisierung als valide zu bewerten.

Das ITT-Prinzip wurde in allen statistischen Analysen angewendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der DINAMO-Studie für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA_{1c}) vorgelegt wurden, belegen die Robustheit der Ergebnisse.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der DINAMO-Studie, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der DINAMO-Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind grundsätzlich geeignet einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet abzuleiten.

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.

Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Dabei sind Kinder und Jugendliche häufiger von T1DM als von T2DM betroffen, wobei seit den 2000er Jahren ein Anstieg der Erkrankungsrate von T2DM parallel zum Anstieg von Übergewicht und Adipositas beobachtet werden kann [61].

Das Hauptziel der Behandlung eines T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist die effektive und langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen und ggf. bereits vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen [2]. Unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Erkrankung sowie der langen Krankheitsverläufe können diabetesbedingte Folgekomplikationen sehr früh auftreten und rasch akkumulieren, was durch eine optimale Senkung des Blutdrucks verhindert bzw. verzögert werden kann. Die Follow-up Phase der TODAY-Studie aus den USA, bei der 500 Jugendliche mit einem durchschnittlichen Beginn des T2DM im Alter von 13,3 Jahren bis zu einem mittleren Alter von 26,4 Jahren beobachtet werden konnten, gibt einen guten Überblick über die Folgekomplikationen bereits im jungen Erwachsenenalter. 60,1% der Patienten hatten mindestens eine Komplikation bis zum Studienende erfahren, bei 28,4% waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen [3]. Der Anteil an Patienten mit Hypertonie stieg von 19,2% bei Studienbeginn auf 67,5%, der von Patienten mit Dyslipidämie von 20,8% auf 51,6%. Dieser rasante Anstieg an Komorbiditäten begünstigt die Entwicklung von Gefäßkomplikationen. Zu den mikrovaskulären Komplikationen des T2DM gehören typischerweise die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Die kumulierte Inzidenz nach 15 Jahren Studiendauer wurde in der TODAY-Studie für Nierenerkrankungen mit 54,8% berechnet, für eine Neuropathie mit 32,4%. Bei Studienbeginn hatten bereits 13,7% der Patienten eine milde diabetische nichtproliferative Retinopathie, nach sieben Jahren lag der Anteil an Augenerkrankungen bei 51,0%, wobei 8,8% der jungen Patienten moderate bis schwere retinale Veränderungen aufwiesen und 3,5% ein Makulaödem hatten. Insgesamt lag die kumulative Inzidenz einer mikrovaskulären Komplikation bei 50,0% nach neun Jahren und 80,1% nach 15 Jahren [3]. Makrovaskuläre Komplikationen treten bei Patienten mit pädiatrischem T2DM häufiger auf als bei Patienten mit T1DM, obwohl diese eine ähnliche glykämische Kontrolle aufweisen und teilweise einen früheren Krankheitsbeginn hatten [4]. So traten bereits im Alter zwischen 40 und 49 Jahren Ereignisse wie die koronare Herzkrankheit (12,6%), Schlaganfälle (4,3%) oder sogar Tod (11,0%) mit einer hohen Prävalenz auf. Es wird geschätzt, dass junge Menschen mit T2DM etwa 15 Jahre ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung verlieren könnten und schon in ihren 40er Jahren mit schweren, chronischen Folgekomplikationen leben müssen [6]. Psychiatrische Erkrankungen können ebenfalls mit T2DM assoziiert sein. So wurden in einer retrospektiven Studie bei 19% der Kinder und Jugendlichen bei der Diagnose des T2DM auch neuropsychiatrische Erkrankungen festgestellt [62]. In der TODAY-Studie wurden 30% der pädiatrischen Patienten positiv auf Binge-Eating und fast 15% positiv auf Depressionen gescreent [63].

Wie in Modul 3 beschrieben, stehen für pädiatrische T2DM-Patienten im Vergleich zu Erwachsenen weniger Therapieoptionen zur Verfügung. Metformin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der T2DM bei Kindern und Jugendlichen, aber auch Insulin führen häufig nicht zu einer effektiven und langanhaltenden Senkung des Blutzuckerspiegels. Zudem kann die mehrmals tägliche Einnahme bzw. die notwendige Applikation über Spritzen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen die Compliance stark beeinträchtigen und eine Belastung bei Kindern und Jugendlichen darstellen. Insbesondere der Einsatz einer Insulintherapie wird in den Leitlinien zwar empfohlen, jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM, ähnlich der Therapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten, von Ärzten kritisch gesehen [33]. Der

Zeitraum der Insulineinnahme sollte deshalb bei Kindern und Jugendlichen möglichst kurzgehalten werden und wenn möglich auch eine schrittweise Reduktion der Insulindosis erfolgen [2]. Bei erwachsenen Patienten mit T2DM gibt es darüber hinaus nur wenig Evidenz für eine Verringerung von makrovaskulären Komplikationen durch Metformin. In der UKPDS-34-Studie wurde nur bei übergewichtigen Menschen mit T2DM unter einer intensivierten Therapie mit Metformin eine geringere Häufigkeit von diabetesbedingten Endpunkten und der Gesamtsterblichkeit als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin beobachtet [64]. Auch für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegen keine belastbaren Daten bei Erwachsenen und Kinder vor. So ergeben sich zwar aus der UKPDS-33-Studie Anhaltspunkte auf eine Verringerung von mikrovaskulären Endpunkten unter einer Therapie mit Insulin, jedoch weist diese Studie Mängel auf, wie den Vergleich verschiedener Wirkstoffe und unterschiedliche Zielbereiche der Blutglukoseeinstellung [46].

Vor dem Hintergrund des schleichenden Krankheitsverlaufs, der Schwere möglicher diabetes-assoziiertes Folgeerkrankungen und den nur eingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Arzneimitteln mit einer unkomplizierten und somit Compliance-fördernden Einnahme zur Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen.

Für die vorliegend betrachtete, vulnerable Patientenpopulation steht mit Empagliflozin nun eine neue Therapieoption für Kinder und Jugendliche zur Verfügung. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin wird im Folgenden hergeleitet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Ableitung des Zusatznutzen von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren wird die Studie DINAMO herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale placebokontrollierte Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu untersuchen. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Eine glykämische Notfalltherapie konnte im Rahmen der DINAMO-Studie verabreicht werden.

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population übertragen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie DINAMO handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der ca. 89% aller Studienteilnehmer in einem OECD-Land randomisiert wurden [30]. OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt

[56]. Der Großteil der Patienten der DINAMO-Studie wurde in den USA eingeschlossen. Die Leitlinie der amerikanischen Diabetesorganisation für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich in ihrer Therapieempfehlung nicht von der deutschen S3-Leitlinie [48]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit, der in die Studie DINAMO eingeschlossenen Patienten in einem OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4). Daher sind alle in der DINAMO-Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der DINAMO-Studie auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen (DINAMO-Studie)

Mortalität

In der DINAMO-Studie wurden Todesfälle gemäß Protokoll im Rahmen von SUE, die zum Tod führten, erhoben [7]. Es traten keine Todesfälle auf.

Ein Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich des Endpunkts Mortalität ist **nicht belegt**.

Morbidität

Veränderung des HbA_{1c}

Das Hauptziel der Therapie bei Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung des T2DM ist das Erreichen einer effektiven und langfristigen Senkung des Blutzuckerspiegels (Nüchternplasmaglukose <126 mg/dl und HbA_{1c}-Wert <7%) sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen und ggf. bereits vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen [2]. Durch die möglichst normoglykämienahen Senkung des Blutzuckerspiegels sollen zukünftige mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen vermieden werden. Der HbA_{1c}-Wert gilt dabei als wichtigster prädiktiver Faktor, da ein erhöhter HbA_{1c}-Wert im direkten Zusammenhang mit der Entstehung von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation steht [2]. Studien konnten zeigen, dass diabetesbedingte Komplikationen aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns bei Kindern und Jugendlichen und der damit einhergehenden längeren Krankheitsdauer im Vergleich zu Patienten, bei denen sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter manifestiert, schon sehr früh auftreten und rasch akkumulieren. Wie bereits beschrieben, konnte die TODAY-Studie zeigen, dass teils schwere mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei pädiatrischen Patienten mit T2DM tatsächlich bereits im frühen Erwachsenenalter auftreten [3]. Eine optimale Einstellung und Kontrolle des HbA_{1c} in der im Dossier betrachteten vulnerablen Population von Kindern und Jugendlichen ist folglich von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg und die Vermeidung von diabetes-assoziierten Folgekomplikationen. Aus

den genannten Gründen wird der HbA_{1c}-Wert, insbesondere in der besonderen Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen als valider Surrogatendpunkt gesehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

In der stetigen Auswertung der Veränderung des HbA_{1c} (%) in der DINAMO-Studie zeigte sich sowohl in der Hauptanalyse als auch bei den Sensitivitätsanalysen über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn ein **statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Empagliflozin** gegenüber Placebo (Tabelle 4-55). Die Reduktion des HbA_{1c} unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo ist anhand der durch Hedges'g standardisierten KI als **klinisch relevant** zu bewerten (Tabelle 4-55). Unter Behandlung mit Empagliflozin konnten zu Woche 26 mehr Patienten einen normoglykämischen HbA_{1c}-Wert <6,5% (Empagliflozin vs. Placebo: 21,2% vs. 9,4%) bzw. <7,0% (34,6% vs. 24,5%) erreichen als unter Behandlung mit Placebo (Tabelle 4-22). Der numerische Vorteil der Responderanalyse ist somit konsistent zu den Ergebnissen der kontinuierlichen Auswertung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der DINAMO-Studie ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Behandlungsvorteil für Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Verringerung des HbA_{1c}-Werts über den gesamten Studienverlauf bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden konnte. Aufgrund dieses Behandlungsvorteils ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

Veränderung der Nüchtern glukose

Die Nüchtern glukose bildet im Gegensatz zum HbA_{1c}-Wert kurzfristigere Schwankungen des Blutzuckerspiegels ab und ermöglicht daher das frühzeitige Erkennen potenziell lebensbedrohlicher Zustände wie Hypo- oder Hyperglykämien bei Kindern und Jugendlichen [8]. Jede glykämische Stoffwechsellentgleisung fördert das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, welche es insbesondere unter Berücksichtigung des verlängerten und progressiven Krankheitsverlaufs bei Kindern und Jugendlichen zu verhindern gilt [3, 9–12]. Damit ist die Nüchtern glukose, insbesondere in der besonderen Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen, ebenso wie HbA_{1c} als valider Surrogatendpunkt anzusehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

Die Auswertung der stetigen Veränderung der Nüchtern glukose (mmol/l) zeigte einen **statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin** gegenüber Placebo zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn (Tabelle 4-55). Für den Endpunkt Nüchtern glukose wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung des Körpergewichts

Pädiatrische Patienten mit T2DM weisen häufig Übergewicht bis hin zur Adipositas auf, die sowohl mit dem T2DM an sich als auch mit der Insulintherapie assoziiert sein kann. Das erhöhte Körpergewicht kann sich negativ auf die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen auswirken. Die Aufrechthaltung einer gesunden Lebensweise und eine stetige Reduktion des Gewichts sind gerade bei jungen Patienten schwierig. Angesichts einer Quote von 21,9% der Kinder und Jugendlichen mit einem gestörten Essverhalten in Deutschland allgemein stellt

diese Komorbidität ein bedeutsames Problem für Kinder auch ohne, vor allem aber mit Diabetes dar [13]. Daher können schon initiale Gewichtsverluste durch die Behandlung oder eine gewichtsneutrale Therapie eine altersgemäße Gewichtserhaltung und damit eine altersgemäße Entwicklung begünstigen. Entsprechend wird eine Gewichtsreduktion bei Patienten mit T2DM und Übergewicht oder Adipositas empfohlen, da dies nicht nur positive Auswirkungen auf die Blutzuckerwerte, sondern auf eine Vielzahl von Diabetes-assoziierten Komorbiditäten (Bluthochdruck, Fettlebererkrankungen, Depression, Obstruktives Schlafapnoe Syndrom etc.) gleichzeitig hat [14]. Übergewicht birgt zudem 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 makrovasculäre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z. B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung [15–20]. Aus den genannten Gründen wird die Gewichtsveränderung, insbesondere in der besonderen Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen, als patientenrelevanter Endpunkt in der Therapie des T2DM gesehen und lässt somit Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu.

Der **Behandlungsvorteil von Empagliflozin** gegenüber Placebo hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts war zu Woche 4 und Woche 12 **statistisch signifikant** (Tabelle 4-55).

In der DINAMO-Studie konnte zu Beginn der Behandlung mit Empagliflozin eine signifikante Reduktion des Körpergewichts gegenüber Placebo erreicht werden. Damit stellt die Behandlung mit Empagliflozin ein wichtiges Behandlungsinstrument dar, um die Gewichtskontrolle bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen. Da die gewichtsreduzierende Wirkung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nicht über alle Zeitpunkte hinweg statistisch signifikant war, wird ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

Unzureichende glykämische Kontrolle

Wie bereits ausgeführt, können beim T2DM potenziell lebensbedrohliche Situationen wie Hypo- oder Hyperglykämien entstehen, die eine sofortige Intervention nötig machen. Entsprechend spiegelt eine adäquate glykämische Kontrolle die Wirksamkeit und Sicherheit der antidiabetischen Therapie wider. Dies ist unter Berücksichtigung der ohnehin schwer zu therapierenden und eingeschränkt adhärennten Population der Kinder und Jugendlichen besonders relevant für den Therapieerfolg.

Unter Behandlung mit Empagliflozin wurde bei fünf Patienten (9,6%) und unter Placebo bei sechs Patienten (11,3%) eine unzureichende glykämische Kontrolle festgestellt, die eine Notfall-Therapie notwendig machte (Tabelle 4-31). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Empagliflozin und Placebo vor (Tabelle 4-55). Somit ist ein **Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt**.

Tabelle 4-55: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der DINAMO-Studie – Morbidität

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
Veränderung des HbA_{1c}	
<u>Veränderung des HbA_{1c} über den Zeitverlauf (%)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,65 [-0,86; -0,43]; p< 0,0001 ^b Hedges'g ^c : -1,19 [-1,59; -0,80] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -0,99 [-1,50; -0,48]; p= 0,0002 ^b Hedges'g ^c : -0,77 [-1,17; -0,38] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -1,00 [-1,63; -0,37]; p= 0,0022 ^b Hedges'g ^c : -0,63 [-1,04; -0,23]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c} <6,5 bzw. 7,0 zu Woche 26:</u> <u>Anteil mit HbA_{1c} <6,5%:</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54] ^d ; p=0,1152 ^e <u>Anteil mit HbA_{1c} <7,0%:</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81] ^d ; p=0,2871 ^e	
Veränderung der Nüchtern glukose	
<u>Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl)^a:</u> <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -35,18 [-58,61; -11,74]; p= 0,0035 ^f Hedges'g ^c : -0,59 [-0,99; -0,20]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung des Körpergewichts	
<u>Veränderung des Körpergewichts (kg)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,88 [-1,64; -0,13]; p= 0,0216 ^b Hedges'g ^c : -0,47 [-0,86; -0,07] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -1,40 [-2,70; -0,10]; p= 0,0351 ^b Hedges'g ^c : -0,43 [-0,82; -0,03] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -0,75 [-2,68; 1,19]; p=0,4476 ^b Hedges'g ^c : n. b.	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unzureichende glykämische Kontrolle	
<u>Anteil an Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle bis Woche 26:</u> RR: 0,85 [0,25; 2,92] ^d ; p=0,8575 ^e	nicht belegt
a: Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.	

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
<p>b: Punktschätzer und 95%-KI geschätzt mit Hilfe einer MMRM-Analyse mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt; die mittlere Differenz ergibt sich aus der Differenz der adjustierten Mittelwerte der Endpunkte für Empagliflozin (pooled) versus Placebo; 95%-KI aus dem Modell berechnet; der p-Wert bezieht sich auf den Test auf Unterschied der beiden Behandlungen.</p> <p>c: Hedges'g basiert auf den adjustierten Mittelwerten der Behandlungen und der zugehörigen gepoolten Standardabweichung und wurde nur im Falle eines signifikanten Behandlungseffektes berechnet</p> <p>d: Exaktes 95%-KI nach Chan und Zhang</p> <p>e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test)</p> <p>f: Adjustiert aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn als Kovariate und Behandlung und Alter zu Studienbeginn als kategoriale Faktoren.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; dl: Deziliter; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); N: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko</p>	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der DINAMO-Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Somit ist ein Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

Durch die erleichterte einmaltäglich Mahlzeiten-unabhängige orale Einnahme von Empagliflozin und der Gewichtsneutralität bzw. -reduktion durch eine Behandlung mit Empagliflozin sind Vorteile bezüglich der Lebensqualität zu erwarten.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzendimension Nebenwirkungen werden Auswertungen zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten und Auswertungen nach SOC und PT vorgelegt.

Gesamtraten UE

Bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-56).

Jegliche UE traten numerisch häufiger unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo auf. Dabei traten schwere und SUE in beiden Studienarmen nur sehr selten (<5% der Patienten) auf: Schwere UE traten unter Behandlung mit Empagliflozin bei einem Patienten (1,9%) und unter Behandlung mit Placebo bei zwei Patienten auf (3,8%). Diese Ereignisse traten laut der Einschätzung der Prüferärzten nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. SUE wurden in beiden Behandlungsarmen bei jeweils zwei Patienten (3,8%) berichtet. Diese Ereignisse traten laut Einschätzung der Prüferärzte nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Bei zwei Patienten (3,8%) im Placebo-Arm führten UE zum Abbruch der Behandlung. Unter Behandlung mit Empagliflozin musste bei keinem Patienten die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen werden. Die Analysen ohne Berücksichtigung der

erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigten konsistente Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE (Tabelle 4-34).

In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Präspezifizierte UE-Konzepte

In der DINAMO-Studie waren eine Reihe von AESI sowie spezifische UE präspezifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Bei der Betrachtung präspezifizierter UE-Konzepte im Rahmen von klinischen Studien liegt der Fokus auf bereits bekannten Nebenwirkungen und potentiellen Nebenwirkungen, deren Auftreten genauer untersucht werden soll.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo (Tabelle 4-56).

Insgesamt zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die präspezifizierten UE-Konzepte.

UE nach SOC und PT

Auf SOC und PT-Ebene ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-56). Die am häufigsten in beiden Behandlungsarmen aufgetretenen UE auf SOC-Ebene waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, gefolgt von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-38).

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC bzw. PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf (Tabelle 4-38).

Auch auf SOC und PT-Ebene traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Ein Zusatznutzen hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen ist **nicht belegt**.

Tabelle 4-56: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der DINAMO-Studie – Nebenwirkungen

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] RR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	
<i>Gesamtrate</i>	nicht belegt

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] RR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
RR: 1,20 [0,93; 1,60]; p=0,2036 <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 1,24 [0,95; 1,64]; p=0,1257	
Gesamtrate schwere UE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59]; p=0,6927 <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59]; p=0,6927	nicht belegt
Gesamtrate SUE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 1,02 [0,07; 15,13]; p=1,0000 <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36]; p=0,6702	nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<i>Gesamtrate</i> n. b.	nicht belegt
Präspezifizierte UE-Konzepte	
AESI jeglichen Schweregrads	
<i>Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMQ)</i> RR: 4,08 [0,57; 103,04]; p=0,2345	nicht belegt
<i>Pankreatitis (narrow SMQ, PT)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<i>Leberschaden (narrow Sub SMQ)</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36]; p=0,6702	nicht belegt
<i>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<i>Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
Schwere AESI	
<i>Pankreatitis (narrow SMQ, PT)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<i>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMQ)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<i>Diabetische Ketoazidose (narrow BICMQ)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
Schwerwiegende AESI	
<i>Pankreatitis (SUE) (narrow SMQ, PT)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] RR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow Sub SMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<u>Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
Spezifische UE jeglichen Schweregrads	
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)</u> RR: 3,06 [0,68; 33,98]; p=0,1532	nicht belegt
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <70 mg/dl)</u> RR: 4,08 [1,00; 33,98]; p=0,0507	nicht belegt
<u>Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMO)</u> RR: 3,06 [0,32; 78,52]; p=0,3583	nicht belegt
<u>Genitalinfektionen (narrow Sub SMO)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97]; p=1,0000	nicht belegt
<u>Athralgie (HLGT-primärer Pfad)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97]; p=1,0000	nicht belegt
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
<u>Ketonmessung, berichtet als UE (narrow BICMO)</u> RR: 1,02 [0,07; 15,13]; p=1,0000	nicht belegt
Schwere spezifische UE	
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
Schwerwiegende spezifische UE	
<u>Volumenmangel (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86]; p=0,5361	nicht belegt
UE nach SOC und PT^c	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) <u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81]; p=0,2871	nicht belegt
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE) <u>SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE)</u> RR: 1,36 [0,70; 2,84]; p=0,5361 <u>PT Hypoglykämien (UE)</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54]; p=0,1152	nicht belegt
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) <u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)</u>	nicht belegt

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] RR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
RR: 1,22 [0,57; 2,85]; p=0,6927	
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE) <u>SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE)</u> RR: 1,02 [0,46; 2,24]; p=1,0000 <u>PT Kopfschmerz (UE)</u> RR: 1,16 [0,42; 3,29]; p=0,8366	nicht belegt
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE) <u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)</u> RR: 0,25 [0,03; 1,04]; p=0,0583	nicht belegt
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) <u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)</u> RR: 0,44 [0,07; 1,57]; p=0,2490	nicht belegt
SOC Untersuchungen (UE) <u>SOC Untersuchungen (UE)</u> RR: 0,87 [0,29; 2,73]; p=0,8737	nicht belegt
Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf.	nicht belegt
<p>a: Exaktes 95%-KI nach Chan und Zhang.</p> <p>b: 2* p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test)</p> <p>c: Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10% (5%) der Patienten ein (schwerwiegendes) Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; dl: Deziliter; HLGT; High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM extrapoliert.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes können gemäß der EU-Kinderarzneimittelverordnung Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [21, 22] von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Ein solcher Evidenztransfer ist notwendig, wenn aufgrund limitierender Umstände, wie z. B. der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung in der pädiatrischen Population, die Generierung von Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit nur eingeschränkt möglich ist.

Für eine Akzeptanz des Evidenztransfers wird eine Vergleichbarkeit zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population vorausgesetzt. Die folgenden Kriterien bilden nach dem „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer [22]:

- Kriterium 1: Der Wirkmechanismus muss vergleichbar sein
- Kriterium 2: Das Krankheitsbild muss vergleichbar sein
- Kriterium 3: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung muss vergleichbar sein

Für die Nutzenbewertung leiten sich aus den bisherigen Verfahren zudem die folgenden zusätzlichen Kriterien für die Anerkennung eines Zusatznutzens ab:

- eine identische oder vergleichbare zVT
- ein Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten

Bei erwachsenen Patienten mit T2DM wurde für Empagliflozin aufgrund von Vorteilen beim Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und Vorteile bei „nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien“ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (in der Zweifachkombination mit Metformin) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung konnte aufgrund von Vorteilen hinsichtlich der Gesamtmortalität und kardiovaskulärem Tod, Vorteile bei „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“, „Schwere Herzinsuffizienz (SMQ)“, „Nierenversagen“ und „Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie“ ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden. In den bewerteten Populationen wurde der Zusatznutzen gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) bzw. gegen Metformin + Humaninsulin nachgewiesen. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung erfolgte die Behandlung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren [65]. Im vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebiet ist die Kombination aus Metformin + Humaninsulin ebenfalls Teil der Vergleichsarms der Studie

DINAMO und der zVT. Sulfonylharnstoffe sind im pädiatrischen Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Im Folgenden werden die o.g. Kriterien der EMA zur Übertragbarkeit der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin auf Kinder und Jugendliche mit T2DM diskutiert.

Kriterium 1: Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar

Bei Empagliflozin handelt es sich um einen hochselektiven SGLT-2-Inhibitor der bei Erwachsenen bereits zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und des T2DM zugelassen ist. Durch Empagliflozin wird der bei Menschen mit Diabetes erhöhte tubuläre Rücktransport von Glukose in den Nieren inhibiert und damit der Blutzuckerspiegel insulinunabhängig gesenkt [66–69].

Die Phase-I-Studie 1245.87 hatte das Ziel pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten nach Gabe einer Einzeldosis Empagliflozin (5 mg, 10 mg, 25 mg) bei pädiatrischen Patienten mit T2DM zu generieren, um die geeignete Dosis Empagliflozin für die pädiatrische Phase-III-Studie zu bestimmen. Darüber hinaus wurden die Daten dieser Studie verwendet, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Empagliflozin bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit T2DM zu vergleichen. Nach einer oralen Einzeldosis Empagliflozin zeigten erwachsene und pädiatrische Patienten mit T2DM nach Berücksichtigung relevanter Kovariaten eine ähnliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Studie führte zu der Entscheidung, die bei Erwachsenen eingesetzte Dosierung von 10 mg und 25 mg auch bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen [70].

Zudem wurden die Pharmakokinetik (PK)-Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen aus der DINAMO-Studie (1218.91) mit den zuvor bei erwachsenen Patienten mit T2DM erhaltenen Daten verglichen. Die Plasmakonzentrationen sowie die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM waren im Allgemeinen vergleichbar mit denen, die zuvor bei erwachsenen Patienten mit T2DM beobachtet wurden [1, 30].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das PK/Pharmakodynamik (PD)-Profil von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist.

Kriterium 2: Das Erkrankungsbild des T2DM bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist vergleichbar

Wie in Modul 3 beschrieben ist, entwickelt sich der T2DM im Kindes- und Jugendalter, wie auch der adulte T2DM schleichend. Auch wenn Kinder bislang häufiger vom T1DM im Vergleich zum T2DM betroffen sind, ist dennoch seit den 2000er Jahren ein Anstieg der Erkrankungsrate von T2DM beobachtet worden. Dieser Anstieg der Prävalenz verhielt sich ähnlich wie auch bei erwachsenen Patienten parallel zum Anstieg der Zahl der von Übergewicht und Adipositas betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Bei Kindern und Jugendlichen steht wie bei der Therapie von Erwachsenen, das Erreichen einer effektiven und langfristigen Senkung des Blutzuckerspiegels sowie die Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen im Vordergrund. Da diabetesbedingte Komplikationen aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns und der damit einhergehenden langen Krankheitsdauer bei Kindern und Jugendlichen schon sehr früh auftreten und rasch akkumulieren, geht man bei jungen T2DM Patienten von ähnlichen, wenn nicht sogar früheren und schwereren diabetischen Langzeitkomplikationen im Vergleich zu adulten T2DM Patienten aus.

Insgesamt kann bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einem vergleichbaren Erkrankungsbild und einem ähnlichen klinischen Verlauf ausgegangen werden.

Kriterium 3: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist vergleichbar

Ergebnisse zur Wirksamkeit

In der DINAMO-Studie wurde die Wirksamkeit von Empagliflozin anhand der Veränderung des HbA_{1c}, Veränderung der Nüchtern glukose, Veränderung des Körpergewichts und unzureichende glykämische Kontrolle erhoben. In der DINAMO-Studie konnte eine adäquate Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Empagliflozin erreicht werden: Dies zeigte sich durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} über den gesamten Studienverlauf und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Placebo. Neben der effektiven Blutzuckerkontrolle konnte zudem eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo zu Woche 4 und Woche 12 erreicht werden. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Notfall-Therapie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnte unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse kann Abschnitt 4.3.1.3 entnommen werden.

In placebokontrollierten Phase-III-Studien bei Erwachsenen mit T2DM führte die Behandlung mit Empagliflozin (10 oder 25 mg) als Monotherapie oder Zusatztherapie zu einer klinisch relevanten Verbesserung des HbA_{1c} sowie der Nüchtern glukose und führte zu einer Abnahme des Körpergewichts und des systolischen und diastolischen Blutdrucks [1]. Über die antidiabetische Wirkung hinaus, reduzierte Empagliflozin bei Erwachsenen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie zusätzlich zur Standardtherapie das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse; es reduzierte die kardiovaskuläre Mortalität um 38% und das Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie bei Patienten mit T2DM, die eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung hatten, um 39% [23, 24]. Des Weiteren zeigten sich für Empagliflozin positive Effekte für Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz hinsichtlich eines reduzierten Hospitalisierungsrisikos und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Vorteile bei den Nebenwirkungen [25–28]. Erst kürzlich konnte der protektive Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Studie EMPA-KIDNEY durch eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression der Niereninsuffizienz oder kardiovaskulär bedingten Tod gezeigt werden [29].

In der DINAMO-Studie konnte somit gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin, insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung des HbA_{1c}, der Nüchtern glukose und des Gewichts profitieren.

Einige der Kinder und Jugendlichen in der DINAMO-Studie zeigten bereits zu Studienbeginn erste Anzeichen von diabetesbedingten Komplikationen: ein Patient (1,9%) litt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits an einer diabetischen Nephropathie und 25 Patienten (15,9%) an einer Hypertonie [30]. Die pädiatrischen Daten alleine reichen jedoch nicht aus, um einen Nachweis der positiven kardiovaskulären und renalen Effekte von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. Aufgrund des vergleichbaren Wirkmechanismus, Erkrankungsbild und klinischen Ansprechen (bezüglich HbA_{1c}, FPG und Gewichtsreduktion) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen ist jedoch davon auszugehen, dass auch die, neben der antidiabetischen Wirkung, bei Erwachsenen belegten positiven kardiovaskulären und renalen Effekte auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Ein früher Einsatz von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen könnte somit dazu beitragen, das Risiko bereits im frühen Erwachsenenalter an mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen zu leiden, zu reduzieren.

Ergebnisse zur Sicherheit

Insgesamt traten in der DINAMO-Studie bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen kann Abschnitt 4.3.1.3 entnommen werden.

In den klinischen Zulassungsstudien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie unter Placebo. Das Sicherheitsprofil von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen deckt sich somit mit dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen [1].

Fazit zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der DINAMO-Studie, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der DINAMO-Studie besteht eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Nachweise sind dafür geeignet einen **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet abzuleiten.

In der DINAMO-Studie konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienverlauf von 26 Wochen gezeigt werden. Für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}“ wie auch für den Endpunkt „Veränderung der Nüchtern glukose“

wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Empagliflozin wird des Weiteren den Anforderungen an eine moderne antidiabetische Therapie bei Kindern und Jugendlichen gerecht, bei der nicht alleine die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle anhand einer Verbesserung des HbA_{1c}-Werts bzw. der Nüchtern glukose im Fokus liegt, sondern umfassend auch weitere Therapieziele wie Gewichtszunahme bzw. -stabilität sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien berücksichtigt werden sollen. So konnte unter Behandlung mit Empagliflozin eine initiale signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Damit stellt die Behandlung mit Empagliflozin ein wichtiges Behandlungsinstrument dar, um die Gewichtskontrolle bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen. Da die gewichtsreduzierende Wirkung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nicht über alle Zeitpunkte hinweg statistisch signifikant war, wird ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Weiterhin konnten bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch hinsichtlich der präspezifizierten UE-Konzepte wurden keine signifikanten Unterschiede unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population extrapoliert. Es sind alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche erfüllt, sodass die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich ist. In der DINAMO-Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin profitieren und eine adäquate Blutzuckerkontrolle sowie eine Gewichtsreduktion bei vergleichbarem Sicherheitsprofil erreicht werden kann. Somit ist anzunehmen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auch auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Diabetes-Erkrankung und der damit verbundenen langen Krankheitsverläufe bei Kindern und Jugendlichen von höchster Bedeutung.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie und ergänzend durch die Ergebnisse des Evidenztransfers und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem T2DM mit Empagliflozin gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²³) 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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf, aufgerufen am 05.12.2023.
3. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
4. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:28–46. doi: 10.1111/pedi.12719.
5. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12):3863–9. doi: 10.2337/dc12-2455.
6. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29(4):453–63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03542.x.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus: Final Protocol

- (Revised Protocol (based on global amendment 6)). Version 8.0. Date 23 May 2022; 2022.
8. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S5.
 9. Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1353:113–37. doi: 10.1111/nyas.12939.
 10. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1765–71. doi: 10.2337/dc12-2390.
 11. TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1758–64. doi: 10.2337/dc12-2388.
 12. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1735–41. doi: 10.2337/dc12-2420.
 13. Hölling H, Schlack R. Essstörungen im Kindes- und Jugendalter. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6):794–9. doi: 10.1007/s00103-007-0242-6.
 14. Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S, Meyhöfer SM, Menzen M, Selig L et al. Adipositas und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S291-S300. doi: 10.1055/a-1886-3659.
 15. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1097–105. doi: 10.1056/NEJM199910073411501.
 16. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53(7):1270–87. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
 17. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351(26):2694–703. doi: 10.1056/NEJMoa042135.
 18. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162(16):1867–72. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867.

19. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006; 295(2):190–8. doi: 10.1001/jama.295.2.190.
20. Wabitsch M, Moss A, Fischer-Posovszky P, Denzer C. Metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter. In: Martin Wabitsch, Johannes Hebebrand, Wieland Kiess, Thomas Reinehr und Susanna Wiegand (Hg.): *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2022:297–311. doi: 10.1007/978-3-662-59216-8_27.
21. European Medicines Agency. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Text von Bedeutung für den EWR); 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&qid=1688385482986>, aufgerufen am 19.10.2023.
22. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics Final: 7 October 2018 EMA/189724/2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf, aufgerufen am 19.10.2023.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/nejmoa1504720.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %).

- Vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
 29. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
 30. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report – DINAMO™: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus (DINAMO™, main trial). Date of report: 10 November 2022.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6172/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
 33. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München. Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin. (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Projektnummer IQWiG A21-167. IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20220313Gemeinsame_Stellungnahme_dapagliflozin_Kinder.pdf, aufgerufen am 19.10.2023.
 34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §

- 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1313; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5339/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-760.pdf, aufgerufen am 16.10.2023.
35. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 16.10.2023.
36. ONKO-Internetportal. Bestandteile und Funktion des Blutes; 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie/bestandteile-und-funktion-des-blutes.html>, aufgerufen am 16.10.2023.
37. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, Lange K, Sengbusch S von, Thomas A et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S111-S132. doi: 10.1055/a-1869-4025.
38. THE DCCT RESEARCH GROUP. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study.: The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987; 10(1):1–19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.
39. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
40. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther* 2022; 39(5):2208–21. doi: 10.1007/s12325-022-02106-4.
41. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7):633–44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
42. Ambrosi P, Dumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology* 2020; 145(6):370–4. doi: 10.1159/000506004.
43. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421–31. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007.
44. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):413–20. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.

45. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837–53.
47. Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust* 2020; 213(1):30–43. doi: 10.5694/mja2.50666.
48. American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S230-S253. doi: 10.2337/dc23-S014.
49. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Typ-2-Diabetes. Langfassung. Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 20.10.2023.
50. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014; 14(8):508. doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.
51. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schafrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *J Health Monit* 2018; 3(1). doi: 10.17886/RKI-GBE-2018-005.
52. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42(5):878–84. doi: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-760). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 25. April 2022 von 12:01 Uhr bis 12:34 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –; 2022.; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-775/2022-04-25_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-760.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, aufgerufen am 16.10.2023.

55. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. Date of statistical analysis plan: 28 JUL 2022 REVISED; 2022.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 16.10.2023.
57. Clinicaltrials.gov. Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM; 2023. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429543>, aufgerufen am 16.10.2023.
58. ICTRP WHO. Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM; 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03429543>, aufgerufen am 18.10.2023.
59. EU Clinical Trials Register. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus.; 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000669-21/PT>, aufgerufen am 18.10.2023.
60. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(3):169–81. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.
61. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S145-S158. doi: 10.1055/a-1849-0342.
62. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005; 6(2):84–9. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00105.x.
63. Tryggestad JB, Willi SM. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2):307–12. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009.
64. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854–65.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf, aufgerufen am 16.10.2023.
66. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis--SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(5):519–39. doi: 10.1586/17512433.2013.827399.
67. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
68. Matthaei S. Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes. *Thieme Drug Report* 2013; 15:4–14.
69. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6:453–67. doi: 10.2147/DMSO.S34416.
70. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A, Simons G, Wu J, Nock V et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med* 2018; 35(8):1096–104. doi: 10.1111/dme.13629.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ 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

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced)	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b, Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies) (Cochrane Handbook Version 6.4, 2023)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 OR 864070-44-0 [tiab]	2.940
2	"empagliflozin" [Supplementary Concept]	1.514
3	#1 OR #2	2.940
4	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh]	173.192
5	non insulin dependent diabet* OR non-insulin-dependent diabet* OR noninsulin dependent diabet* OR noninsulin-dependent diabet* [tiab]	17.430
6	T2D OR T2DM OR NIDDM [tiab]	57.337
7	diabet* OR typ OR type* [tiab]	3.923.671
8	2 OR II [tiab]	1.198.934
9	#7 AND #8	281.679
10	#4 OR #5 OR #6 OR #9	464.728
11	adolescent [Mesh] OR child [Mesh] OR Infant [Mesh]	3.982.971
12	infant disease* OR childhood disease* [tiab]	467.032
13	adolescen* OR babies OR baby OR boy OR boys* OR boyfriend OR boyhood OR girlfriend OR girlhood OR child* OR girl* OR infan* OR juvenil* OR kid OR kids* OR minors OR minors* OR neonat* OR neonat* OR newborn* OR new-born* OR paediatric* OR paediatric* OR pediatric* OR perinat* OR preschool* OR puber* OR pubescen* OR school* OR teen* OR toddler* OR underage* OR under-age* OR youth* [tiab]	10.931.124
14	#11 OR #12 OR #13	10.931.124
15	randomized controlled trial [pt]	601.757
16	controlled clinical trial [pt]	692.261
17	randomized [tiab]	676.262
18	placebo [tiab]	248.870
19	clinical trials as topic [mesh:noexp]	201.322
20	randomly [tiab]	418.680
21	trial [ti]	293.944
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1.565.713

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced)	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b, Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies) (Cochrane Handbook Version 6.4, 2023)	
#	Suchbegriffe	Treffer
23	animals [mh] NOT humans [mh]	5.158.063
24	#22 NOT #23	1.442.081
25	#3 AND #10 AND #14 AND #24	312

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 October 03	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0).ti,ab.	4.711
2	exp empagliflozin/	8.399
3	OR/1-2	8.702
4	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	338.228
5	((non insulin dependent diabet*) or (non-insulin-dependent diabet*) or (noninsulin dependent diabet*) or (noninsulin-dependent diabet*)).ti,ab	13.160
6	(T2D or T2DM OR NIDDM).ti,ab	94.330
7	or/4-6	354.310
8	(diabet* OR typ OR type*).ti,ab	4.881.865
9	("2" or II).ti,ab	9.715.044
10	and/8-9	1.876.837
11	7 or 10	1.970.609
12	exp adolescent/ or exp child/ or exp Infant/ or exp infant disease/ or exp childhood disease/	5.152.343
13	(infant disease* or childhood disease*).ti,ab	2.885
14	(adolescenc* or babies or baby or boy or boys* or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl* or infan* or juvenil* or kid or kids* or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler* or underage* or under-age* or youth*).ti,ab	3.845.632
15	or/12-14	6.194.009
16	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.259.084
17	3 AND 11 AND 15 AND 16	65

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ gefunden	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance or empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR "BI-10773" OR "864070-44-0"):ti,ab	1.751
2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	23.411
3	(non insulin dependent diabet* OR non-insulin-dependent diabet* OR noninsulin dependent diabet* OR noninsulin-dependent diabet*):ti,ab	2.721
4	(T2D OR T2DM OR NIDDM):ti,ab	13.836
5	((diabet* OR typ OR type*) AND (2 OR II)):ti,ab	182.677
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	186.268
7	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	125.922
8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	78.615
9	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	42.054
10	(infant disease* OR childhood disease*):ti,ab	5.638
11	(adolescenc* OR babies OR baby OR boy OR boys* OR boyfriend OR boyhood OR girlfriend OR girlhood OR child* OR girl* OR infan* OR juvenil* OR kid OR kids* OR minors OR minors* OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR newborn* OR paediatric* OR peadiatric* OR pediatric* OR perinat* OR preschool* OR puber* OR pubescen* OR school* OR teen* OR toddler* OR underage* OR under-age* OR youth*):ti,ab	260.249
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	354.704
13	#1 AND #6 AND #12	44
14	Kategorie "Trials"	44

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2023
Suchstrategie	<p><u>Advanced Search</u> Study Results: All Studies Study Type: All Studies</p> <p><u>Conditions:</u> diabetes mellitus type 2 OR non insulin dependent diabetes OR non-insulin-dependent diabetes OR noninsulin dependent diabetes OR noninsulin-dependent diabetes OR T2D OR T2DM OR NIDDM OR ((diabetes OR typ OR type) AND (2 OR II))</p> <p><u>Intervention:</u> jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 or 864070-44-0</p>
Treffer	230

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.10.2023
Suche 1 (Condition)	
Suchstrategie 1	<u>Basic Search:</u> diabetes mellitus type 2 OR non insulin dependent diabetes OR non-insulin-dependent diabetes OR noninsulin dependent diabetes OR noninsulin-dependent diabetes OR T2D OR T2DM OR NIDDM OR ((diabetes OR typ OR type) AND (2 OR II))
Treffer Suchstrategie 1	72.352 Einträge für 42.694 Studien
Suche 2 (Intervention)	
Suchstrategie 2	<u>Basic Search</u> jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 or 864070-44-0
Treffer Suchstrategie 2	891 Einträge für 630 Studien
Abgleich der Suchen 1 und 2^a	
Treffer nach Abgleich der Suchen 1 und 2^a	352
^a Da im Register ICTRP WHO verschachtelte/komplexe Suchstrategien Fehlermeldungen produzieren können, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (1) und (2) anhand der eindeutigen „Main ID“ durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (1) und (2) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(1) AND (2)“	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.10.2023
Suchstrategie	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR (BI 10773) OR BI-10773 OR 864070-44-0) AND (diabetes mellitus type 2 OR non insulin dependent diabetes OR non-insulin-dependent diabetes OR noninsulin dependent diabetes OR noninsulin-dependent diabetes OR T2D OR T2DM OR NIDDM OR ((diabetes OR typ OR type) AND (2 OR II)))
Treffer	43

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Araki, E.; Tanizawa, Y.; Tanaka, Y.; Taniguchi, A.; Koiwai, K.; Kim, G.; Salsali, A.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> . 2015. Vol 17 (10.1111/dom.12464). 665–674.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Ferrannini, Ele; Berk, Andreas; Hantel, Stefan; Pinnetti, Sabine; Hach, Thomas; Woerle, Hans J.; Broedl, Uli C. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> . 2013. Vol 36 (10.2337/dc13-0663). 4015–4021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Gohari, Sepehr; Reshadmanesh, Tara; Khodabandehloo, Hadi; Fathi, Mojtaba; Ahangar, Hassan; Arsang-Jang, Shahram; Ismail-Beigi, Faramarz; Ghanbari, Samin; Dadashi, Mohsen; Muhammadi, Muhammad Javad; Gohari, Sheida; Ghaffari, Saeid Study rationale and design of a study of EMPAgliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. <i>BMC cardiovascular disorders</i> . 2021. Vol 21 (10.1186/s12872-021-02131-1). 318.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Gohari, Sepehr; Reshadmanesh, Tara; Khodabandehloo, Hadi; Karbalaee-Hasani, Amir; Ahangar, Hassan; Arsang-Jang, Shahram; Ismail-Beigi, Faramarz; Dadashi, Mohsen; Ghanbari, Samin; Taheri, Homa; Fathi, Mojtaba; Muhammadi, Muhammad Javad; Mahmoodian, Reyhaneh; Asgari, Atieh; Tayaranian, Mohammadreza; Moharrami, Mehdi; Mahjani, Mahsa; Ghobadian, Bijan; Chiti, Hossein; Gohari, Sheida The effect of EMPAgliflozin on markers of inflammation in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery Disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. <i>Diabetology & metabolic syndrome</i> . 2022. Vol 14 (10.1186/s13098-022-00951-5). 170.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	Hashikata, Takehiro; Ikutomi, Masayasu; Jimba, Takahiro; Shindo, Akito; Kakuda, Nobutaka; Katsushika, Susumu; Yokoyama, Masaaki; Kishi, Mikio; Sato, Takahiro; Matsushita, Masashiro; Ohnishi, Satoshi; Yamasaki, Masao Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Heart and vessels. 2020. Vol 35 (10.1007/s00380-020-01621-0). 1378–1389.	
6	Hess, David A.; Terenzi, Daniella C.; Trac, Justin Z.; Quan, Adrian; Mason, Tamique; Al-Omran, Mohammed; Bhatt, Deepak L.; Dhingra, Natasha; Rotstein, Ori D.; Leiter, Lawrence A.; Zinman, Bernard; Sabongui, Sandra; Yan, Andrew T.; Teoh, Hwee; Mazer, C. David; Connelly, Kim A.; Verma, Subodh SGLT2 Inhibition with Empagliflozin Increases Circulating Provascular Progenitor Cells in People with Type 2 Diabetes Mellitus. Cell metabolism. 2019. Vol 30 (10.1016/j.cmet.2019.08.015). 609–613.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
7	Ikonomidis, I.; Katogiannis, K.; Thymis, J.; Kousathana, F.; Pavlidis, G.; Kountouri, A.; Balampanis, K.; Korakas, E.; Prentza, V.; Simou, A.; Tsilivarakis, D.; Lambadiari, V. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their combination on left atrial strain and arterial function. European heart journal. 2021. Vol Conference European Society of Cardiology Congress, ESC 2021. Virtual. 42 (10.1093/eurheartj/ehab724.2652). 2652.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
8	Ikonomidis, Ignatios; Pavlidis, George; Thymis, John; Birba, Dionysia; Kalogeris, Aimilianos; Kousathana, Foteini; Kountouri, Aikaterini; Balampanis, Konstantinos; Parissis, John; Andreadou, Ioanna; Katogiannis, Konstantinos; Dimitriadis, George; Bamias, Aristotelis; Iliodromitis, Efstathios; Lambadiari, Vaia Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. Journal of the American Heart Association. 2020. Vol 9 (10.1161/JAHA.119.015716). e015716.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Kadowaki, Takashi; Haneda, Masakazu; Inagaki, Nobuya; Terauchi, Yasuo; Taniguchi, Atsushi; Koiwai, Kazuki; Rattunde, Henning; Woerle, Hans J.; Broedl, Uli C. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. Advances in therapy. 2015. Vol 32 (10.1007/s12325-015-0198-0). 306–318.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Karetnikova, V. N.; Kchorlampenko, A. A.; Kochergina, A. M.; Osokina, A. V.; Gruzdeva, O. V.; Golubovskaia, D. P.; Barbarash, O. L. Cardiometabolic Effects of Empagliflozin in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2022. Vol 62 (10.18087/cardio.2022.12.n1838). 64–72.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	Katsiki, Niki; Mikhailidis, Dimitri P. Management of patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome: Better be safe than sorry!. Journal of diabetes and its complications. 2019. Vol 33 (10.1016/j.jdiacomp.2019.04.011). 465–467.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
12	Khan, Asima; Khan, Izhan A.; Abidi, Hussain; Ahmed, Mansoor Comparison of empagliflozin and vildagliptin for efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus in the Pakistani population. Frontiers in endocrinology. 2022. Vol 13 (10.3389/fendo.2022.926633). 926633.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	Lorenz, J. Type 2 diabetes in adolescence: Empagliflozin or linagliptin versus placebo. [German]. Diabetologie und Stoffwechsel. 2023. Vol 18 (10.1055/a-1974-2553). 258–259.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

14	Motoki, Hirohiko; Masuda, Izuru; Yasuno, Shinji; Oba, Koji; Shoin, Wataru; Usami, Satoru; Saito, Yoshihiko; Waki, Masako; Komatsu, Mitsuhisa; Ueshima, Kenji; Nakagawa, Yasuaki; Son, Cheol; Yonemitsu, Shin; Hiramitsu, Shinya; Konda, Manako; Onishi, Katsuya; Kuwahara, Koichiro Rationale and design of the EMPYREAN study. ESC heart failure. 2020. Vol 7 (10.1002/ehf2.12825). 3134–3141.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Rodbard, Helena W.; Rosenstock, Julio; Canani, Luis H.; Deerochanawong, Chaicharn; Gumprecht, Janusz; Lindberg, Søren Østergaard; Lingvay, Ildiko; Søndergaard, Anette Luther; Treppendahl, Marianne Bach; Montanya, Eduard Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes care. 2019. Vol 42 (10.2337/dc19-0883). 2272–2281.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	Sone, Hirohito; Kaneko, Tatsuroh; Shiki, Kosuke; Tachibana, Yoshifumi; Pfarr, Egon; Lee, Jisoo; Tajima, Naoko Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2020. Vol 22 (10.1111/dom.13909). 417–426.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Striepe, Kristina; Jumar, Agnes; Ott, Christian; Karg, Marina V.; Schneider, Markus P.; Kannenkeril, Dennis; Schmieder, Roland E. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017. Vol 136 (10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529). 1167–1169.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Tamura, Haruka; Kondo, Yoshinobu; Ito, Kohei; Hasebe, Masanori; Satoh, Shinobu; Terauchi, Yasuo Comparison of the effects of empagliflozin and glimepiride on endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. PloS one. 2022. Vol 17 (10.1371/journal.pone.0262831). e0262831.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
001	clinicaltrials.gov. A Study Using Swedish Registries to Find Out How Many People With Type 2 Diabetes Had Cardiovascular Disease and Started Treatment With Empagliflozin Between 2015 and 2017. NCT04927858 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927858 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin and Dulaglutide on MAFLD in Patients With T2D. NCT05140694 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140694 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes. NCT05254002 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254002 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Safety And Efficacy Of Empagliflozin In Pakistani Muslim Population With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04665284 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665284 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04195243 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195243 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Cardiac Microvasculature and Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT04203927 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203927 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. Combined Active Treatment in Type 2 Diabetes With NASH. NCT04639414 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639414 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
008	clinicaltrials.gov. Empagliflozin as a Modulator of Systemic Vascular Resistance and Cardiac Output in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03132181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132181 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Egito Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Hypertension. NCT04970108 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970108 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Adipose Tissue Heterogeneity and Its Link to Type 2 Diabetes. NCT05501483 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05501483 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. NCT04061200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061200 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes. NCT02752113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752113 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin. NCT03458715 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458715 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. NCT03748810 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748810 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Effects of empagliflozin on myocardial metabolic Rate of glucose Estimated Through 18FDG PET (FIORE Study). NCT04183868 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183868 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo and Empagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control While Taking a DPP4 Inhibitor Alone or With Metformin. NCT03351478 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351478 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. The Effect of Empagliflozin on NAFLD in Asian Patients With Type 2 Diabetes. NCT02964715 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964715 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
018	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Effect on Glucose Toxicity. NCT03437330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437330 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition and Left Ventricular Mass. NCT02728453 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728453 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Liver Fat Content, Energy Metabolism and Body Composition in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02637973 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637973 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES. NCT03433248 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433248 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Sympathetic Nerve Traffic. NCT03254849 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03254849 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Effects of Empagliflozine. NCT02918591 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918591 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. Variable Effects of Anti-diabetics on Stress Hyperglycemia Ratio. NCT05822674 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05822674 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Comparison of Empagliflozin and Vildagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05359432 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05359432 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. Effect of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor on Inflammatory Cytokine in Type 2 Diabetes. NCT02964572 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964572 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Real World Safety & Efficacy Experience of Empagliflozin With or Without Metformin in T2DM Patients - EASE Study. NCT05164263 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164263 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate MET409 Alone or in Combination With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and NASH. NCT04702490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702490 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
029	clinicaltrials.gov. To Assess the Risk of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Empagliflozin. NCT05162014 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05162014 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535960 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology. NCT02401880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401880 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Acute Effect of Empagliflozin vs Dapagliflozin Over Pulse Wave Velocity in Type Two Diabetes. NCT05109949 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05109949 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitor and Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in T2 DM Patients at High Cardiovascular Risk. NCT03151343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151343 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Placebo-controlled, Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lanifibranor Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in patients With NASH and Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05232071 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05232071 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea. NCT01257334 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257334 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Linagliptin on the Cognitive Function in T2DM Patients With Mild Cognitive Impairment: a Multicenter, Randomized, Parallel Controlled Clinical Trial. NCT05313529 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313529 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Research Study to Compare Semaglutide Tablets With Empagliflozin Tablets Taken Once Daily in People With Type 2 Diabetes and Obesity. NCT05444153 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05444153 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Quadruple Oral Combination Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus : Glycemic Control by Thiazolidinedione (TZD) or Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitor as an add-on	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus After Failure of an Oral Triple Antidiabetic Regimen. NCT04013581 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013581 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
039	clinicaltrials.gov. A Study to Test How Well Empagliflozin Works in Japanese People With Type 2 Diabetes Who Are Older Than 65 Years. NCT04531462 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531462 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Drug Interaction Between Tenzinleptin and Empagliflozin. NCT04431141 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431141 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function. NCT02471963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471963 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. Follow-up of NAFLD Patients With MRI-PDFF. NCT04910178 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04910178 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02998970 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998970 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. SGLT-2i and ARB Combination Therapy in Patients With T2DM and Nocturnal Hypertension (SACRA Study). NCT03050229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050229 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. NCT03565458 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565458 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. The Effect Effect of Empagliflozin on Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02890745 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890745 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. JARDIANCE Regulatory Post Marketing Surveillance in Korean Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02848833 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848833 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. A Study to Observe the Effectiveness of Empagliflozin, Other SGLT-2 Inhibitors, or DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03817463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817463 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
049	clinicaltrials.gov. A Study Using Medical Records of Danish People With Type 2 Diabetes Comparing Empagliflozin and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1-RA) in the Occurrence of Serious Cardiovascular Outcomes. NCT03993132 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993132 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. Clinical Outcomes and Healthcare Cost and Resource Utilization (HCRU) in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease on 2nd Line Empagliflozin Versus 2nd Line Sulfonyleureas. NCT05102071 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05102071 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. Esgliteo Post Marketing Surveillance (PMS) in Korean Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05130463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05130463 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Long Term Daily Use of JARDIANCE® Tablets in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02489942 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489942 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Bioequivalence Study of Empagliflozin Tablet in Healthy Participants.. NCT03771781 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771781 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Daily Use of JARDIANCE® Tablets in Japanese Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02367131 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367131 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02863328 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863328 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. NCT03766724 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766724 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. Evaluating Comparative Effectiveness of Empagliflozin in Type 2 Diabetes Population With and Without Chronic Kidney Disease. NCT05465317 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05465317 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Double Blind Placebo Study of JARDIANCE® (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics. NCT01001962 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
059	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02589639 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589639 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753087 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02121483 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121483 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. Effects of SGLT2 Inhibition Treatment on Different Levels of Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. NCT04127084 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04127084 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02489968 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489968 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Post-authorisation Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes to Assess the Risk of Liver Injury, Kidney Injury, Urinary Tract and Genital Infections, and Diabetic Ketoacidosis in Patients Treated With Empagliflozin, Compared to DPP-4 Inhibitors. NCT02864914 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864914 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. A Dose Finding Study to Assess the Effect of LIK066 Compared to Placebo or Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. NCT03152552 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152552 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. Characteristics of Empagliflozin Initiators. NCT03050619 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050619 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01984606 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment. NCT01907113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907113 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
069	clinicaltrials.gov. Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01947855 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947855 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genito-urinary Tract and Risk of Infections.. NCT04735042 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735042 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls. NCT01867307 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867307 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Effect of Oral Anti-diabetic Medication on Liver Fat in Subjects With Type II Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver. NCT04976283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976283 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01581658 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581658 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. A Study to Determine Acute (After First Dose) and Chronic (After 28 Days) Effects of Empagliflozin (BI 10773) on Pre and Postprandial Glucose Homeostasis in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Subjects. NCT01248364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248364 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02453555 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453555 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01368081 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368081 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. 24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. NCT02182830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182830 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. Empagliflozin-based Quadruple Combination vs Insulin Glarine-based Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03473262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473262 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
079	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01167881 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167881 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME).. NCT01131676 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131676 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition: Uric Acid Excretion Study. NCT05210517 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05210517 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
082	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin. NCT01210001 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01210001 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. A 16 Weeks Study on Efficacy and Safety of Two Doses of Empagliflozin (BI 10773) (Once Daily Versus Twice Daily) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Preexisting Metformin Therapy. NCT01649297 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649297 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01193218 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193218 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. 12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01370005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370005 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
086	clinicaltrials.gov. Mediterranean Diet, Circuit Resistance Training, Empagliflozin in Elderly With Type 2 Diabetes: a Study Protocol. NCT03560375 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560375 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonyleurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01159600 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159600 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors, Ketogenesis, and Ketoacidosis. NCT05960656 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05960656 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
089	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01177813 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes. NCT01778049 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778049 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01306214 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306214 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients. NCT01422876 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422876 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Piemonte Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. NCT05028140 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028140 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. Impact of SGLT2 on Glucosuria in HNF1A-MODY. NCT05417646 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05417646 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226457 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
096	clinicaltrials.gov. 4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes. NCT00558571 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558571 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01289990 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01734785 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734785 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment. NCT01164501 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164501 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
100	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Of Different Regimens In Patients With Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Therapy. NCT05545800 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05545800 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Madalena Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. NCT04670666 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670666 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Stress Cardiac Magnetic Resonance of Asymptomatic Type 2 Diabetics With Cardiovascular High Risk to Measure Empagliflozin Impact on Myocardial Blood Flow (CATCH-EM). NCT04541797 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541797 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01276288 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276288 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes. NCT01719003 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719003 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. A Study Based on Data From German Registries That Looks at Characteristics of People Who Take the Medicine Empagliflozin for Type 2 Diabetes. NCT04098575 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098575 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Which is Better to Start With DPP-4 Inhibitors or SGLT-2 Inhibitors in Egyptian Diabetic Patients?. NCT05359341 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05359341 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Effects of SGLT2 Inhibitors on Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04014192 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014192 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Berlim 25/20 Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Dyslipidemia.. NCT04602754 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602754 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Berlim 25/10 Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. NCT04603508 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603508 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
110	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors, Ketones, and Cardiovascular Benefit Research Plan. NCT05057806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057806 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Liver Fat Content in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02686476 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686476 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Early Diabetic Kidney Disease. NCT03173963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173963 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Impact of Empagliflozine on Cardiac Ectopic Fat. NCT03118336 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118336 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Treatment in Kidney Transplant Recipients. NCT06013865 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06013865 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Comparison of The Effects of Thiazolidinediones(TZD), Sodium- Glucose Cotransporter 2 Inhibitors(SGLT2i) Alone and TZD / SGLT2i Combination Therapy on Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients With Fatty Liver. NCT03646292 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646292 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors. NCT02792400 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792400 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Efficacy of Empagliflozin and Pioglitazone in Diabetic Patients With NAFLD. NCT05942963 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05942963 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function Compared to Usual Care in Type 2 Diabetics. NCT02932436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932436 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. 4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM). NCT00885118 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885118 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. A Study to Test How Well Empagliflozin Works in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Who Already Take Insulin. NCT04233801 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233801 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
121	clinicaltrials.gov. BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT00749190 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Empagliflozin-based Quadruple Therapy vs Basal Insulin-based Therapy. NCT05103306 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05103306 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Comparison of Pharmacodynamic Effects of Sotagliflozin and Empagliflozin in T2DM Patients With Mild to Moderate Hypertension. NCT03462069 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462069 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. NCT00881530 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01011868 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011868 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe. NCT03807440 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807440 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01316341 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316341 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Atenas Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Hypertension. NCT05144360 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144360 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Effects of Sodium-glucose Co-transporter-2(SGLT-2) Inhibition on Sympathetic Nervous System Activity in Humans. NCT03912909 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912909 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?. NCT02846233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and Glimepiride as add-on Metformin. NCT03060980 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060980 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
132	clinicaltrials.gov. Post-authorization Safety Study in Type 2 Diabetic Patients in Saudi Arabia Treated With Empagliflozin to Assess the Incidence of Ketoacidosis, Severe Complications of Urinary Tract Infection, Volume Depletion, and Dehydration. NCT03764631 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764631 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Regulatory Request NIS in Korea. NCT03642717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642717 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA. NCT02589626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589626 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Gliflozin in eLderly Diabetic patiENTs: A praGmatic IntraClass Evaluation Trial. NCT04796428 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796428 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. REGROUP: Renohemodynamic Effects empagliflozin in vaRiOUs Populations. NCT04243850 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04243850 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Renohemodynamic Effects of Combined empagliflozin and LosARTan. NCT04238702 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238702 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Empa PASS on Urinary Tract Malignancies. NCT03464045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464045 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial. NCT03932721 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932721 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Anti-diabetic Drugs and Fatty Liver Management. NCT05041673 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041673 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of Chiglitazar in Healthy Subjects.. NCT05681273 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05681273 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. NCT02041234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
143	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Treatment of Peripheral Diabetic Neuropathy. NCT05977465 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05977465 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Body Composition and Ketones. NCT03877406 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877406 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Empagliflozin for Patients With Diabetes Mellitus and Planned Percutaneous Coronary Interventions. NCT04497792 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497792 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Antiischemic Effects of Empagliflozin in Diabetic Patients With Refractory Angina. NCT04143321 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143321 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Novel Antidiabetic Medications and Their Effect on Liver Steatosis (NAMELS-18). NCT05946148 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05946148 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Antidiuretic Function Before and During Treatment With SGLT2 Inhibitors. NCT03917758 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917758 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Drug Interaction Study Between Dorzagliatin and Empagliflozin. NCT03790787 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790787 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Performance Under SGLT-2-Inhibitors in Humans. NCT03422263 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422263 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Lobeglitazone 0.5mg and Empagliflozin 25mg. NCT04869800 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869800 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Tenepliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Empaglyflozin and Metformin. NCT05504239 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05504239 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Tenepliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Empaglyflozin 25 mg and Metformin. NCT05504226 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05504226 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
154	clinicaltrials.gov. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Gliflozins and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes (GIOIA). NCT03918148 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918148 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes. NCT05390892 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05390892 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Cardiovascular Events. NCT03939624 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. 12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients. NCT00789035 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789035 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin Effects on Appetite and Weight Regulation.. NCT02798744 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798744 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. A Study Based on Data From German Sick Funds That Looks at the Costs of Treatment of Type-2 Diabetic Patients With Empagliflozin vs. DPP-4 Inhibitors vs. GLP-1 Receptor Agonists. NCT04295005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295005 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Loxigliflozin and Empagliflozin. NCT02854748 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854748 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets. NCT01924767 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924767 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Meta-analysis in Post-marketing Surveillances for SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02284269 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284269 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
165	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT03249506 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249506 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Reduces Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With High Risk of Diabetic Macular Edema. NCT02985242 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985242 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). NCT03627039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. Comparison of Type 2 Diabetes Pharmacotherapy Regimens. NCT05073692 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05073692 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. Asymptomatic Bacteriuria, Urinalysis Abnormality at the Initiation of SGLT2 Inhibitors and UTI Risk. NCT05520684 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05520684 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. This Study Combines Data From 3 Other Studies Testing Empagliflozin in Patients With Diabetes or With Chronic Heart Failure. The Study Looks at the Numbers of Patients Who Had Lower Limb Amputations. NCT04937816 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04937816 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients. NCT04906213 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906213 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Comparative Effectiveness of Empagliflozin in the US. NCT03363464 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363464 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability. NCT01211197 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211197 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Cognitive Protective Effect of Newer Antidiabetic Drugs. NCT05347459 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05347459 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors on Clinical Outcomes and Left Ventricular Remodeling in Type 2 Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction, a Prospective, Multi-center Registry Study.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT05770687 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05770687 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
176	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Impact of Intensive Short-Term Drug Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04027023 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027023 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists. NCT04184947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. Study on Incidence of Diabetic Ketoacidosis Among Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors or Other Antihyperglycemic Agents. NCT02636192 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636192 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Durability of Combination of Insulin and GLP-1 Receptor Agonist or SGLT-2 Inhibitors Versus Basal Bolus Insulin Regimen in Type 2 Diabetes (BEYOND). NCT04196231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. The Effect of Empagliflozin on Glucose Metabolism, Weight, Blood Pressure and Cardiac Function (NT-proBNP) Should be Investigated. NCT03131232 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131232 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027960 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Effect of Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitor in Cellular Senescence in Patients With Cardiovascular Diseases or Type 2 Diabetes. NCT05975528 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05975528 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Comparative Effectiveness and Safety of Four Second Line Pharmacological Strategies in Type 2 Diabetes Study. NCT05220917 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220917 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. SGLT-2 Inhibitors in Prevention of Post-procedural Renal and Cardiovascular Complications after PCI Among Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: a Prospective, Randomized, Pilot Study (SAFE-PCI). NCT05037695 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037695 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
185	clinicaltrials.gov. Changing the Natural History of Type 2 Diabetes ("CHANGE" Study). NCT05040087 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05040087 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Prognostic Predictors of Response to Hypoglycemic Therapy. NCT03804411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554200 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. iSGLT2 in Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing CABG Extracorporeal On-Pump. NCT04523064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523064 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Safety of Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Among Patients With Type 2 Diabetes. NCT04017221 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017221 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitor Adjunctive Therapy to Closed Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus. NCT04201496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201496 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Vitamin D, K2 Plus Empagliflozin Combination in Type Two Diabetes Mellitus. NCT05417880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05417880 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Evaluation of SGLT2-i Effectiveness and Safety in Elderly Type 2 Diabetes Patients. NCT05477017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05477017 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Effect of SGLT2i in Conjunction With the Artificial Pancreas on Improving the Glycemia in T1DM in the Outpatient Setting. NCT03979352 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979352 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. Empagliflozin as Adjunctive to InSulin thErapy Over 52 Weeks in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus (EASE-2). NCT02414958 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414958 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. NCT02528019 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
196	clinicaltrials.gov. The Effect of SGLT-2 Inhibitor in Patient With Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. NCT05029115 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029115 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. The Cardiovascular Effect of GLP-1 Agonist, SGLT2 Inhibitor and Their Combination. NCT03878706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878706 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Comparison Between the Efficacy of SGLT2 Inhibitor Therapy Versus ACE Inhibitor in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. NCT05373004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373004 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and ACEi- Effects on Hyperfiltration: BETWEEN Study. NCT02632747 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632747 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Risk of Below-Knee Lower Extremity Amputation: A Retrospective Cohort Study Using a Large Claims Database in the United States. NCT02857764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857764 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). NCT03504566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504566 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Ventricular Repolarization.. NCT04117763 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04117763 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors and Reducing the Risk of Cancers Among Diabetics , an Observational Study. NCT05612269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05612269 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Empa Add on to Insulin in Japanese Patient With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT02702011 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702011 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. EMPRA (EMPagliflozin and RAs in Kidney Disease). NCT03078101 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078101 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. Alleviating Carbohydrate-Counting Burden in T1DM Using Artificial Pancreas and Empagliflozin. NCT03510000 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510000 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
207	clinicaltrials.gov. The Efficacy of SGLT-2 Inhibitor in Patients With CAD and DM Undergoing PCI. NCT05333159 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05333159 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Empagliflozin add-on to Insulin in Type 1 Diabetes Mellitus Over 28 Days. NCT01969747 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969747 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Involvement of Dipeptidyl Peptidase-4 and Sodium-glucose Co-transporter-2 in Extrapancreatic Glucagon Secretion. NCT04061473 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061473 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products. NCT02768220 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768220 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitor Effects on Inflammation and Heart Disease in Obesity Pilot. NCT04907214 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04907214 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. BESTMED: Observational Evaluation of Second Line Therapy Medications in Diabetes. NCT05161429 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161429 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and the Preservation of Beta-cell Function in Women With Recent Gestational Diabetes. NCT03215069 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215069 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Effect of SGLT2 Inhibition on OCT-A Parameters in Diabetic CKD. NCT04215445 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215445 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. Pioglitazone and SGLT2 Inhibitors vs. DPP4 Inhibitors in Patients With Stroke. NCT04419337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419337 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Post-Transplantation Diabetes Mellitus. NCT03113110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113110 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Novel Therapeutics and Endothelial Dysfunction in T1DM Patients. NCT05857085 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05857085 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. A Study of Empagliflozin in Patients With Refractory Diabetes Mellitus With Insulin Resistance. NCT04018365 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018365 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
219	clinicaltrials.gov. A Extension Study of Empagliflozin in Patients With Refractory Diabetes Mellitus With Insulin Resistance (EMPIRE-02). NCT04221152 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221152 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors Prophylaxis Against Post-contrast Acute Kidney Injury in Diabetic Kidney Disease?. NCT04853615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04853615 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Low Dose Empagliflozin in Adults With Type 1 Diabetes on Closed Loop Insulin System. NCT04450563 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450563 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Cardiac Remodelling in People Without Diabetes. NCT04461041 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04461041 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. The Treatment Effects of Empagliflozin on Renal Outcomes in Cardiorenal Syndrome Type 1. NCT06030843 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06030843 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Metabolic Effects of the SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin in Patients With Diabetic Nephropathy (MEDiAN). NCT03933956 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933956 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. Impact of Empagliflozin on Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. NCT05139472 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05139472 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Non-diabetic Patients. NCT04642261 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04642261 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Anakinra for the Treatment of Postprandial Hypoglycemia in Patients With Prediabetes. NCT05174507 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174507 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Effect of Empagliflozin on Urinary Excretion of Adenosine and Osteocyte Function in Patients With Chronic Kidney Disease. NCT04961931 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04961931 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in ESKD - A Feasibility Study. NCT05687058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05687058 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
230	ICTRP WHO. Empagliflozin Treatment in Kidney Transplant Recipients. NCT06013865 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT06013865 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
231	ICTRP WHO. To Study the effect of Empagliflozin on the cardiovascular biomarkers in diabetic patients myocardial infarction. IRCT20230724058910N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20230724058910N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
232	ICTRP WHO. A clinical study to compare the efficacy & safety of two drugs- Empagliflozin and Pioglitazone in Non alcoholic fatty liver disease patients with diabetes.. CTRI/2023/07/055756 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2023/07/055756 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
233	ICTRP WHO. Empagliflozin in Treatment of Peripheral Diabetic Neuropathy. NCT05977465 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05977465 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
234	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibitors, Ketogenesis, and Ketoacidosis. NCT05960656 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05960656 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
235	ICTRP WHO. Novel Antidiabetic Medications and Their Effect on Liver Steatosis (NAMELS-18). NCT05946148 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05946148 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
236	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Empagliflozin in GSD-Ib Patients. NCT05960617 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05960617 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
237	ICTRP WHO. Can Semaglutide or empagliflozin stabilise coronary atherosclerosis in people with type 2 diabetes after acute coronary syndrome. ACTRN12623000661673 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12623000661673 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
238	ICTRP WHO. A study to check reduction in blood glucose level over 24 hours after consuming anti-diabetic medicines- Tenebligiptin 20 mg - Dapagliflozin 10 mg or Sitagliptin 100 mg - Dapagliflozin 10 mg or Linagliptin 5 mg - Empagliflozin 25 mg using continuous glucose monitoring device.. CTRI/2023/05/053178 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2023/05/053178 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
239	ICTRP WHO. NLRP3 and SASP in early SGLT2i therapy in patients with diabetes who have had a heart attack. ISRCTN12589919 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ISRCTN12589919 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
240	ICTRP WHO. Comparison of semaglutide, empagliflozin, and their combination on participants with NAFLD and type 2 diabetes. ChiCTR2300070674 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2300070674 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
241	ICTRP WHO. Comparison the effects of Empaglifluzin-linagliptin and Dapaglifluzin-linagliptin on HbA1c ? LDL and Albuminuria in patients with T2DM. IRCT20221221056889N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20221221056889N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
242	ICTRP WHO. Effect of Linagliptin and Empagliflozine on diabetes. IRCT20221016056201N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20221016056201N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	ICTRP WHO. effect of Empagliflozine on the Non-Alcoholic Fatti Liver Disease. IRCT20210811052150N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20210811052150N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin versus Dapagliflozin on calcium-phosphate metabolism.. CTRI/2023/01/049154 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2023/01/049154 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
245	ICTRP WHO. Drug-Drug Interaction Study of Chiglitazar in Healthy Subjects.. NCT05681273 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05681273 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
246	ICTRP WHO. Effect of Enshuangping on Glucose and Lipid Metabolism and Fat Distribution in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ChiCTR2200066159 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2200066159 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. Combination of finerenone and empagliflozin in participants with CKD and T2D. JPRN-jRCT2071220067 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2071220067 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	ICTRP WHO. Effects of combined SGLT2 inhibitor and DPP-4 inhibitor therapy on advanced glycation end products. JPRN-UMIN000049408 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000049408 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. A study to test whether BI 685509 alone or in combination with empagliflozin helps people with liver cirrhosis caused by viral hepatitis or non-alcoholic steatohepatitis (NASH) who have high blood pressure in the portal vein (main vessel going to the liver). JPRN-jRCT2031220376 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2031220376 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
250	ICTRP WHO. Comparing the effect of Empagliflozin with Pioglitazone on nonalcoholic fatty liver. IRCT20220928056051N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20220928056051N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
251	ICTRP WHO. Efficacy and Safety Of Different Regimens In Patients With Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Therapy. NCT05545800 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05545800 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
252	ICTRP WHO. A clinical study to evaluate the safety and efficacy of lanifibranor alone and in combination with the sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin in adult patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and type 2 Diabetes mellitus (T2DM). EUCTR2021-005057-87-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-005057-87-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
253	ICTRP WHO. Evaluation of the effect of Empagliflozin on blood glucose, BMI, HbA1c and insulin dose in patients with type 1 diabetes. IRCT20130610013612N12 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20130610013612N12 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	ICTRP WHO. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Teneeligliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Empaglyflozin 25 mg and Metformin. NCT05504226 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05504226 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	ICTRP WHO. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Teneeligliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Empaglyflozin and Metformin. NCT05504239 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05504239 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
256	ICTRP WHO. Adipose Tissue Heterogeneity and Its Link to Type 2 Diabetes. NCT05501483 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05501483 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
257	ICTRP WHO. Evaluating Comparative Effectiveness of Empagliflozin in Type 2 Diabetes Population With and Without Chronic Kidney Disease. NCT05465317 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05465317 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
258	ICTRP WHO. Research Study to Compare Semaglutide Tablets With Empagliflozin Tablets Taken Once Daily in People With Type 2 Diabetes and Obesity. NCT05444153 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05444153 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. A multicenter clinical retrospective study on the efficacy and safety of Metformin and Empagliflozin Tablets in patients with type 2 diabetes. ChiCTR2200061489 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2200061489 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. Investigating Metabolic Acidosis in Gastroenterology Induced by Colonoscopy preparation and Sodium glucose transporter 2 inhibitors: The MAGICS Study. ACTRN12622000896774 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12622000896774 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
261	ICTRP WHO. Study the effect of Empagliflozin in type 2 diabetic patients. IRCT20210710051833N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20210710051833N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
262	ICTRP WHO. Investigating the Empagliflozin effect on nonalcoholic fatty liver in patients with diabetic type 2 with metformin-containing regimens. IRCT20220115053717N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20220115053717N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on left ventricular volumes in type 2 diabetes or prediabetes patients with heart failure with reduced ejection fraction. IRCT20211219053450N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20211219053450N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. Impact of SGLT2 on Glucosuria in HNF1A-MODY. NCT05417646 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05417646 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. The glycemic effectiveness of early quadruple therapy over stepwise triple therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes.. KCT0007323 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0007323 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	ICTRP WHO. Comparison Between the Efficacy of SGLT2 Inhibitor Therapy Versus ACE Inhibitor in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. NCT05373004 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05373004 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. Comparison of Empagliflozin and Vildagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05359432 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05359432 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. Which is Better to Start With DPP-4 Inhibitors or SGLT-2 Inhibitors in Egyptian Diabetic Patients?. NCT05359341 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05359341 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	ICTRP WHO. A study to test whether different doses of BI 690517 alone or in combination with empagliflozin improve kidney function in people with chronic kidney disease. CTRI/2022/03/041244 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2022/03/041244 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	ICTRP WHO. Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Linagliptin on the Cognitive Function in T2DM Patients With Mild Cognitive Impairment: a Multicenter, Randomized, Parallel Controlled Clinical Trial. NCT05313529 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05313529 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
271	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin in diabetic nephropathy. IRCT20210906052395N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20210906052395N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. A study to test whether BI 685509 alone or in combination with empagliflozin helps people with liver cirrhosis caused by viral hepatitis or non-alcoholic steatohepatitis (NASH) who have high blood pressure in the portal vein (main vessel going to the liver). EUCTR2021-005171-40-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-005171-40-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes. NCT05254002 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05254002 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. Placebo-controlled, Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lanifibranor Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in patients With NASH and Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05232071 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05232071 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. Cognitive Protective Effect of Newer Antidiabetic Drugs. NCT05347459 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05347459 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
276	ICTRP WHO. Effects of intravenous dexamethasone on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after total knee arthroplasty. KCT0006921 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0006921 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition: Uric Acid Excretion Study. NCT05210517 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05210517 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. Effect of SGLT-2 Inhibitor, Empagliflozin, on Blood Pressure Reduction in Chinese Elderly Hypertension Patients With Type 2 Diabetes and Its Possible Mechanisms. ChiCTR2100054678 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2100054678 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. To Assess the Risk of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Empagliflozin. NCT05162014 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05162014 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
280	ICTRP WHO. Real World Safety & Efficacy Experience of Empagliflozin With or Without Metformin in T2DM Patients - EASE Study. NCT05164263 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05164263 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
281	ICTRP WHO. A study to test whether different doses of BI 690517 alone or in combination with empagliflozin improve kidney function in people with chronic kidney disease. EUCTR2021-001434-19-IT [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-001434-19-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. The effect of Empagliflozin on Glucagon, Beta hydroxybutyrate and insulin levels in type 2 diabetic patients. IRCT20210730052022N1 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=IRCT20210730052022N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. Esgliteo Post Marketing Surveillance (PMS) in Korean Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT05130463 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05130463 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
284	ICTRP WHO. A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-label, Parallel-group, Phase 4 Study to Compare the Efficacy and Safety of Triple Combination Therapy in Korean Patients with Type 2 diabetes Who Had Inadequate Glycemic Control with Metformin and DPP-4 inhibitor Combination Therapy. KCT0006731 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=KCT0006731 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. Comparison of the effects of metformin and gloreanta on fatty liver in patients with type 2 diabetes. IRCT20210922052550N1 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=IRCT20210922052550N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
286	ICTRP WHO. The effect of SGLT-2 inhibitor in patient with atrial fibrillation and diabetes mellitus. KCT0006701 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=KCT0006701 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. Empagliflozin-based Quadruple Therapy vs Basal Insulin-based Therapy. NCT05103306 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05103306 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	ICTRP WHO. Clinical Outcomes and Healthcare Cost and Resource Utilization (HCRU) in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease on 2nd Line Empagliflozin Versus 2nd Line Sulfonylureas. NCT05102071 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05102071 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Acute Effect of Empagliflozin vs Dapagliflozin Over Pulse Wave Velocity in Type Two Diabetes. NCT05109949 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05109949 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
290	ICTRP WHO. Effect of SGLT-2 inhibitors on arterial stiffness in a real-world setting. ISRCTN88851713 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=ISRCTN88851713 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
291	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis. IRCT20210609051526N2 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20210609051526N2 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
292	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibitors, Ketones, and Cardiovascular Benefit Research Plan. NCT05057806 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05057806 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. Comparison of Type 2 Diabetes Pharmacotherapy Regimens. NCT05073692 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05073692 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. Fettvävens sammansättning och dess koppling till typ 2 diabetes: En studie som jämför behandling med Empagliflozin, Pioglitazon och Semaglutide. EUCTR2021-002367-21-SE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-002367-21-SE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. Examination of medication adherence and physical / mental function improvement effect of combination tablets (SGLT2-I and DPP4-I). JPRN-UMIN000045375 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000045375 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	ICTRP WHO. Anti-diabetic Drugs and Fatty Liver Management. NCT05041673 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05041673 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Piemonte Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. NCT05028140 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05028140 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
298	ICTRP WHO. Effects of treatment with SGLT2 inhibitor on the initiation of continuous positive airway pressure therapy in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. JPRN-UMIN000045226 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000045226 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Comparison among SGLT-2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes.. EUCTR2021-001167-24-IT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-001167-24-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. Effect of Oral Anti-diabetic Medication on Liver Fat in Subjects With Type II Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver. NCT04976283 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04976283 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Egito Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Hypertension. NCT04970108 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04970108 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
302	ICTRP WHO. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitor and fibrate therapies, alone and in combination, on the serum uric acid concentration in hyperuricaemic people with type 2 diabetes. ACTRN12621000829819 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12621000829819 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	ICTRP WHO. SGLT-2 Inhibitors in Prevention of Post-procedural Renal and Cardiovascular Complications aFter PCI Among Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: a Prospective, Randomized, Pilot Study (SAFE-PCI). NCT05037695 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05037695 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
304	ICTRP WHO. This Study Combines Data From 3 Other Studies Testing Empagliflozin in Patients With Diabetes or With Chronic Heart Failure. The Study Looks at the Numbers of Patients Who Had Lower Limb Amputations. NCT04937816 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04937816 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
305	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on reduction of cardiovascular complication after PCI. IRCT20210612051550N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20210612051550N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. Measurement of the effect of Empagliflozin versus Placebo in patients with end-stage renal disease(ESRD).. EUCTR2016-002268-15-IT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-002268-15-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. Comparison of therapeutic effect of Empagliflozin (Gloripa) and Sitagliptin (Ziptin) on type 2 Diabetic patients. IRCT20200810048355N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20200810048355N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. A Study Using Swedish Registries to Find Out How Many People With Type 2 Diabetes Had Cardiovascular Disease and Started Treatment With Empagliflozin Between 2015 and 2017. NCT04927858 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04927858 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. Impact of empagliflozin on left ventricular functions. EUCTR2016-002225-10-IT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-002225-10-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. Follow-up of NAFLD Patients With MRI-PDFF. NCT04910178 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04910178 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. A 24-week study to compare efficacy and safety of oral quadruple hypoglycemic agents including SGLT2 inhibitors and triple hypoglycemic agents including GLP-1 receptor agonist in patients with	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	type 2 diabetes uncontrolled with oral triple hypoglycemic agents. KCT0006157 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0006157 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
312	ICTRP WHO. Feasibility of aggressively lowering urine albumin in individuals with kidney biopsy-proven diabetic kidney disease - A Pilot Study. EUCTR2021-001661-21-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-001661-21-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
313	ICTRP WHO. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Lobeglitazone 0.5mg and Empagliflozin 25mg. NCT04869800 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04869800 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
314	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin and Dulaglutide on MAFLD in Patients With T2D. NCT05140694 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05140694 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
315	ICTRP WHO. Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): A randomized controlled trial. EUCTR2020-005317-40-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-005317-40-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. Randomised trial of Empagliflozin and Left ventricular diastolic function in Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes (RELACS-T2D). ACTRN12621000355875 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12621000355875 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin/linagliptin on oxidative stress markers in chronic kidney patient with type 2 diabetes stage 3: A randomized, open label controlled trial. TCTR20210322002 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=TCTR20210322002 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
318	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin/linagliptin on albuminuria and urinary liver-type free fatty acid binding protein in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. TCTR20210317005 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=TCTR20210317005 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
319	ICTRP WHO. EUROBEAT Study. JPRN-jRCTs051200147 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs051200147 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	ICTRP WHO. Gliflozin in eLderly Diabetic patiENts: A praGmatic IntraClass Evaluation Trial. NCT04796428 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04796428 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	ICTRP WHO. Empagliflozin and salt restriction in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. ACTRN12621000152820 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12621000152820 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
322	ICTRP WHO. SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genito-urinary Tract and Risk of Infections.. NCT04735042 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04735042 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
323	ICTRP WHO. Comparison of the therapeutic effect of empagliflozin with pioglitazone and vitamin E on non-alcoholic fatty liver in patients with type 2 diabetes. IRCT20190701044062N4 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190701044062N4 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
324	ICTRP WHO. Study to Evaluate MET409 Alone or in Combination With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and NASH. NCT04702490 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04702490 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
325	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Madalena Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. NCT04670666 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04670666 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
326	ICTRP WHO. Exploration of treatment of newly diagnosed overweight / obese type 2 diabetes mellitus. ChiCTR2000040656 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000040656 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
327	ICTRP WHO. The cardiac effect of pioglitazone and empagliflozin among diabetic patients with NAFLD. IRCT20190122042450N5 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190122042450N5 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
328	ICTRP WHO. Safety And Efficacy Of Empagliflozin In Pakistani Muslim Population With Type Ii Diabetes Mellitus. NCT04665284 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04665284 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
329	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin on blood pressure variability and LVMI in patients with type 2 diabetes and hypertension. ChiCTR2000040103 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000040103 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
330	ICTRP WHO. Comparative study of effect of Remogliflozin and Empagliflozin on parameters of heart failure.. CTRI/2020/11/029176 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2020/11/029176 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt
331	ICTRP WHO. Study of the effect of SGLT2 Inhibitors on oxidative stress parameters in Type II Diabetes Mellitus Patients. CTRI/2020/11/028806 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2020/11/028806 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientengruppe nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
332	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Berlim 25/20 Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Dyslipidemia.. NCT04602754 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04602754 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
333	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Berlim 25/10 Association in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. NCT04603508 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04603508 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
334	ICTRP WHO. Empagliflozin in Cirrhosis (EmC) Safety Study. ACTRN12620001076965 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12620001076965 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin on cardiac remodeling and myocardial sympathetic nervous system in diabetic patients affected by chronic heart failure. EUCTR2019-002202-43-IT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2019-002202-43-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
336	ICTRP WHO. Novel Therapeutics and Endothelial Dysfunction in T1DM Patients. NCT05857085 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05857085 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
337	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with serum SIRT1/PGC-1. ChiCTR2000038485 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000038485 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
338	ICTRP WHO. Effects of DPP-4 inhibitors on health-related quality of life in patients with type 2 diabetes. ChiCTR2000037907 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000037907 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
339	ICTRP WHO. Clinical effects of empagliflozin dose increase in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. JPRN-UMIN000041543 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000041543 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
340	ICTRP WHO. A Study to Test How Well Empagliflozin Works in Japanese People With Type 2 Diabetes Who Are Older Than 65 Years. NCT04531462 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04531462 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	ICTRP WHO. A study to test how well empagliflozin works in Japanese people with type 2 diabetes who are older than 65 years. JPRN-jRCT1080225321 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT1080225321 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
342	ICTRP WHO. iSGLT2 in Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing CABG Extracorporeal On-Pump. NCT04523064 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04523064 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
343	ICTRP WHO. Comparison the Effect of Empagliflozin and Linagliptin on the Albuminuria of diabetic patients. IRCT20200722048176N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20200722048176N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
344	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Empagliflozin for Patients With Diabetes Mellitus and Planned Percutaneous Coronary Interventions. NCT04497792 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04497792 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
345	ICTRP WHO. The role of SGLT-2 inhibitors (Empagliflozin) in treating steroid induced hyperglycaemia in the management of glucocorticoid induced hypoerglycaemia in adults with and without diabetes.. ACTRN12620000745943 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12620000745943 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	ICTRP WHO. Stress Cardiac Magnetic Resonance of Asymptomatic Type 2 Diabetics With Cardiovascular High Risk to Measure Empagliflozin Impact on Myocardial Blood Flow (CATCH-EM). NCT04541797 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04541797 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
347	ICTRP WHO. Empagliflozin and Cardiac Remodelling in People Without Diabetes. NCT04461041 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04461041 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
348	ICTRP WHO. The effects of SGLT2-inhibition in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function on renal circulation, kidney function and hormones related to the circulation. EUCTR2019-004303-12-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2019-004303-12-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
349	ICTRP WHO. Assessment of Empagliflozin effects in coronary artery disease. IRCT20190412043247N2 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190412043247N2 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
350	ICTRP WHO. Pharmacokinetic Drug Interaction Between Teneagliptin and Empagliflozin. NCT04431141 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04431141 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
351	ICTRP WHO. Role of Empagliflozin in Patients with Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes Mellitus. JPRN-UMIN000040347 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000040347 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
352	ICTRP WHO. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bile Acid Metabolism and Intestinal Microorganisms: Identification of Association with Nonalcoholic Fatty Liver. KCT0004923 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0004923 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
353	ICTRP WHO. Renohemodynamic Effects empagliflozin in vaRiOUS Populations. EUCR2020-000165-16-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCR2020-000165-16-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
354	ICTRP WHO. RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY). EUCR2020-001113-21-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCR2020-001113-21-GB . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
355	ICTRP WHO. Effect of liraglutide combined with empagliflozin on β cell function and blood glucose control in newly diagnosed type 2 diabetic patients with overweight or obesity: a randomized parallel controlled trial. ChiCTR2000030904 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000030904 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
356	ICTRP WHO. A Study Based on Data From German Sick Funds That Looks at the Costs of Treatment of Type-2 Diabetic Patients With Empagliflozin vs. DPP-4 Inhibitors vs. GLP-1 Receptor Agonists. NCT04295005 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04295005 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
357	ICTRP WHO. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04535960 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
358	ICTRP WHO. Effect of SGLT2 inhibitors on heart function in type 2 diabetic patients in south India. CTRI/2020/02/023195 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2020/02/023195 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
359	ICTRP WHO. REGROUP: Renohemodynamic Effects empagliflozin in vaRiOUS Populations. NCT04243850 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04243850 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
360	ICTRP WHO. Comparing the effects of sitagliptin and empagliflozin on blood glucose, lipid profiles, blood pressure and body mass index in type2 dibetics patients treated with Metformin. IRCT20191231045959N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20191231045959N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
361	ICTRP WHO. A clinical trial to study the efficacy and safety of fixed dose combination of remogliflozin etabonate and vildagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus.. CTRI/2020/01/022846 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2020/01/022846 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
362	ICTRP WHO. A Study to Test How Well Empagliflozin Works in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Who Already Take Insulin. NCT04233801 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04233801 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
363	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin 12 months after drug eluting stent implantation in type 2 diabetics with stable angina.. JPRN-UMIN000039079 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000039079 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin in diabetes treatment. IRCT20191126045505N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20191126045505N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	ICTRP WHO. Effect of SGLT2 Inhibition on OCT-A Parameters in Diabetic CKD. NCT04215445 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04215445 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Cardiac Microvasculature and Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. NCT04203927 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04203927 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
367	ICTRP WHO. A Multicenter, Open-label, Two-arm Parallel-group, Non-inferiority Investigator-Initiated Trial to compare efficacy and safety of LObeglitazone or linagliptin add-on triple therapy in Type 2 Diabetes Mellitus patients under stable treatment with METformin and emPAGliflozin. KCT0004509 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0004509 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	ICTRP WHO. Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04195243 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04195243 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
369	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin on myocardial metabolic rate of glucose estimated through 18FDG PET (FIORE Study). NCT04183868 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04183868 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
370	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibitor Adjunctive Therapy to Closed Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus. NCT04201496 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04201496 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
371	ICTRP WHO. Antiischemic Effects of Empagliflozin in Diabetic Patients With Refractory Angina. NCT04143321 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04143321 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
372	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on improvement of hematopeosis in diabetic cardiovascular patient. IRCT20190806044451N1 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190806044451N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
373	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin laboratory findings. IRCT20190412043247N1 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190412043247N1 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
374	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Ventricular Repolarization.. NCT04117763 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04117763 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	ICTRP WHO. A Study Based on Data From German Registries That Looks at Characteristics of People Who Take the Medicine Empagliflozin for Type 2 Diabetes. NCT04098575 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04098575 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
376	ICTRP WHO. Renohemodynamic Effects of Combined empagliflozin and LosARTan. NCT04238702 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04238702 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
377	ICTRP WHO. Involvement of Dipeptidyl Peptidase-4 and Sodium-glucose Co-transporter-2 in Extraprostatic Glucagon Secretion. NCT04061473 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04061473 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
378	ICTRP WHO. Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. NCT04061200 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04061200 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	ICTRP WHO. Effects of SGLT2 Inhibitors on Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04014192 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04014192 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
380	ICTRP WHO. Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in evaluating the impact of Empagliflozin on kidneys in patients with Type 2 diabetes.. ACTRN12619000933156 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12619000933156 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
381	ICTRP WHO. A study examining the effects of empagliflozin (Jardiance®), a tablet for treatment of diabetes on autonomic nervous system and heart function in patients with type 2 diabetes.. ACTRN12619000887178 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12619000887178 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
382	ICTRP WHO. GLYcemic Control with EMPagliflozin vs standard of care in patients with type 2 dIAbetes and Heart failure: effects on cardiac remodeling and neurohormonal activation. EUCTR2018-000832-82-IT [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-000832-82-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
383	ICTRP WHO. Glycemic control by Thiazolidinedione (TZD) or Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor as an add-on therapy in type 2 diabetes mellitus after failure of an oral triple antidiabetic regimen. KCT0004073 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=KCT0004073 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
384	ICTRP WHO. A Study Using Medical Records of Danish People With Type 2 Diabetes Comparing Empagliflozin and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1-RA) in the Occurrence of Serious Cardiovascular Outcomes. NCT03993132 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03993132 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
385	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on nonalcoholic fatty liver disease in diabetic patients. IRCT20190122042450N3 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=IRCT20190122042450N3 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. An investigation of therapeutic efficacy when switching from intensive insulin therapy to long-acting insulin plus either dulaglutide or empagliflozin in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000036788 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000036788 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. Tofogliflozin And Empagliflozin Cross-over Trial(TACTICS). JPRN-jRCTs031190021 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs031190021 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. EXpanded Combination of Evolocumab Plus Empagliflozin on Diabetes: EXCEED-BHS3 Trial. NCT03932721 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03932721 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. A randomized controlled trial for intensive treatment with empagliflozin in the efficacy and safety of patients with type 2 diabetes. ChiCTR1900022412 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR1900022412 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. Combined Active Treatment in Type 2 Diabetes With NASH. NCT04639414 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04639414 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
391	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin for HFpEF with Type2 DM. JPRN-jRCTs071180091 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs071180091 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin and Semaglutide on the Cardiovascular system and Kidneys in patients with type 2 diabetes – A randomized Trial. EUCTR2019-000781-38-DK [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2019-000781-38-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
393	ICTRP WHO. Use of an antidiabetic drug (Empagliflozin) to lower the blood level of 1,5-anhydroglucitol in patients deficient in the glucose-6-phosphate transporter (GSD1b) and the phosphatase G6PC3, both of the endoplasmic reticulum, to treat their recurrent infections by normalizing their blood neutrophil counts. Neutrophils are the most abundant white blood cells in our blood that are essential to help fighting infections. 1,5-anhydroglucitol is a sugar derivative with no known function.. EUCTR2018-004191-35-BE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-004191-35-BE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. Efficacy of empagliflozin to type 2 diabetic patients with ICD. JPRN-jRCTs031180120 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs031180120 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	ICTRP WHO. Effects of Metformin, Sitagliptin and Empagliflozin as the first therapy for patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study: MOSEL-first study. JPRN-UMIN000035791 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000035791 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. A Study to Observe the Effectiveness of Empagliflozin, Other SGLT-2 Inhibitors, or DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03817463 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03817463 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. DIA_CENTRAL:T2D Treatment Pattern in Central Europe. NCT03807440 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03807440 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
398	ICTRP WHO. Drug Interaction Study Between Dorzagliatin and Empagliflozin. NCT03790787 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03790787 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. Bioequivalence Study of Empagliflozin Tablet in Healthy Participants.. NCT03771781 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03771781 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin vs omarigliptin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: an open-label randomized controlled study. JPRN-UMIN000033902 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000033902 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
401	ICTRP WHO. Post-authorization Safety Study in Type 2 Diabetic Patients in Saudi Arabia Treated With Empagliflozin to Assess the Incidence of Ketoacidosis, Severe Complications of Urinary Tract Infection, Volume Depletion, and Dehydration. NCT03764631 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03764631 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
402	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03753087 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. NCT03748810 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03748810 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. Effects of Sodium-glucose Co-transporter-2(SGLT-2) Inhibition on Sympathetic Nervous System Activity in Humans. NCT03912909 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03912909 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Body Composition and Ketones. NCT03877406 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03877406 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. Cardiovascular effects of empagliflozin in diabetes mellitus. ISRCTN82391603 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ISRCTN82391603 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	ICTRP WHO. Clinical efficacy and mechanism of Empagliflozin in the treatment of patients with new-onset type 2 diabetes and risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. ChiCTR1800018825 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR1800018825 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. Regulatory Request NIS in Korea. NCT03642717 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03642717 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. Comparison of The Effects of Thiazolidinediones(TZD), Sodium- Glucose Cotransporter 2 Inhibitors(SGLT2i) Alone and TZD / SGLT2i Combination Therapy on Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients With Fatty Liver. NCT03646292 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03646292 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
410	ICTRP WHO. The effect of SGLT2 inhibitor on diabetic cardiac autonomic neuropathy. JPRN-UMIN000033541 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000033541 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. DCB-DM101 in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus. ACTRN12618001140246 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12618001140246 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
412	ICTRP WHO. Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. NCT03565458 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03565458 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
413	ICTRP WHO. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03554200 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. The RECEDE-CHF Trial. EUCTR2016-003968-39-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-003968-39-GB . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
415	ICTRP WHO. Mediterranean Diet, Circuit Resistance Training, Empagliflozin in Elderly With Type 2 Diabetes: a Study Protocol. NCT03560375 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03560375 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). NCT03504566 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03504566 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	ICTRP WHO. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03492580 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
418	ICTRP WHO. Empagliflozin-based Quadruple Combination vs Insulin Glargine-based Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03473262 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03473262 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. Empa PASS on Urinary Tract Malignancies. NCT03464045 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03464045 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
420	ICTRP WHO. Comparison of Pharmacodynamic Effects of Sotagliflozin and Empagliflozin in T2DM Patients With Mild to Moderate Hypertension. NCT03462069 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03462069 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study. EUCTR2017-003296-60-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-003296-60-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. Alleviating Carbohydrate-Counting Burden in T1DM Using Artificial Pancreas and Empagliflozin. NCT03510000 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03510000 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. Empagliflozin Effect on Glucose Toxicity. NCT03437330 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03437330 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
424	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: Multi-Center placebo-controlled Double-Blind Randomized Trial. JPRN-UMIN000030158 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000030158 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	ICTRP WHO. The renal actions of combined empagliflozin and linagliptin in type 2 diabetes. EUCTR2017-001547-12-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-001547-12-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
426	ICTRP WHO. Renal Actions of Combined Empagliflozin and LINagliptin in Type 2 diabetES. NCT03433248 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03433248 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo and Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control While Taking a DPP4 Inhibitor Alone or With Metformin. NCT03351478 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03351478 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. Comparison of Pharmacodynamic Effects of Sotagliflozin and Empagliflozin in T2DM Patients with Mild to Moderate Hypertension. EUCTR2017-002309-36-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002309-36-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	ICTRP WHO. The Efficacy of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor or Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Patients With Premix Insulin. NCT03458715 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03458715 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	ICTRP WHO. The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). JPRN-UMIN000029640 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000029640 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Sotagliflozin versus Placebo and Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control while taking a DPP4 Inhibitor Alone or with Metformin. EUCTR2016-001803-22-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001803-22-GB . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. The mechanism of the preventive effect on nocturnal hypoglycemia by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. JPRN-UMIN000029550 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000029550 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. Clinical trial to assess the inflammatory and renal parameters in patients with diabetes mellitus type 2 in treatment with empagliflozine. EUCTR2017-003779-75-ES [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-003779-75-ES . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
434	ICTRP WHO. Comparative Effectiveness of Empagliflozin in the US. NCT03363464 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03363464 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. Investigation of the effect of empagliflozin on cardiac sympathetic and parasympathetic nerve activity in Japanese patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000029194 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000029194 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
436	ICTRP WHO. The effect of additional administration of empagliflozin on patients with linagliptin on renal function. JPRN-UMIN000029197 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000029197 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. Empagliflozin and Sympathetic Nerve Traffic. NCT03254849 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03254849 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
438	ICTRP WHO. Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT03249506 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03249506 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. Effects on blood pressure and central sympathetic nerve traffic by SGLT2-inhibition with empagliflozin compared to hydrochlorothiazide in patients with type 2 diabetes mellitus. EUCTR2017-002175-25-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002175-25-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03226457 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
441	ICTRP WHO. The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). JPRN-UMIN000028014 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000028014 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. THE ROLE OF HYPERGLYCEMIA, HYPERINSULINEMIA AND ELEVATED FREE FATTY ACIDS FOR CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. EUCTR2017-002101-35-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002101-35-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. A clinical study for cardioprotective effect of empagliflozin in T2DM patients with heart failure and exploring associated factors. JPRN-UMIN000027604 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000027604 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
444	ICTRP WHO. Empagliflozin in Early Diabetic Kidney Disease. NCT03173963 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03173963 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. The Effect of Jardiance on Cardiac and Kidney Metabolism in Persons with Type 2 Diabetes. EUCTR2017-001779-22-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-001779-22-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on diuresis and neurohumoral factors in the patients with decompensated heart failure and diabetes mellitus: pilot study. JPRN-UMIN000027431 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000027431 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes. EUCTR2015-005691-26-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-005691-26-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes. EUCTR2017-001977-18-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-001977-18-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. A Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of ITCA 650 to Comparators Empagliflozin and Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes that are on Metformin Therapy. EUCTR2016-001165-88-SE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001165-88-SE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	ICTRP WHO. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-003084-19-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. Empagliflozin as a Modulator of Systemic Vascular Resistance and Cardiac Output in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03132181 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03132181 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
452	ICTRP WHO. The Effect of Empagliflozin on Glucose Metabolism, Weight, Blood Pressure and Cardiac Function (NT-proBNP) Should be Investigated. NCT03131232 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03131232 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
453	ICTRP WHO. Impact of Empagliflozine on Cardiac Ectopic Fat. NCT03118336 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03118336 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
454	ICTRP WHO. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-AT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-003084-19-AT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin on the sympathetic nervous system in people with type 2 diabetes.. ACTRN12617000490370 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12617000490370 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. Improving Glucose Outcomes Using a Novel Treatment Strategy in Young Adult Onset Type 2 Diabetes. ACTRN12617000480381 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12617000480381 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	ICTRP WHO. A prospective Randomized study comparing the effects of Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. JPRN-UMIN000026791 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000026791 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	ICTRP WHO. Effect for sodium sensitivity of blood pressure of empagliflozin, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. JPRN-UMIN000026537 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000026537 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	ICTRP WHO. SGLT-2 Inhibitor and Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in T2 DM Patients at High Cardiovascular Risk. NCT03151343 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03151343 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
460	ICTRP WHO. EMPRA (EMPagliflozin and RAs in Kidney Disease). NCT03078101 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03078101 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	ICTRP WHO. Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000026442 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000026442 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
462	ICTRP WHO. A prospective randomized Study comparing the effects of Empagliflozin versus sitagliptin on cardiac fat and function in patients with Type 2 diabetes (ASSET study). JPRN-UMIN000026340 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000026340 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
463	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Decompensated Heart Failure: SLIM-AHF Study. JPRN-UMIN000026315 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000026315 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
464	ICTRP WHO. Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and Glimpiride as add-on Metformin. NCT03060980 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03060980 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
465	ICTRP WHO. Effect of SGLT2 inhibition on the function of small vessels of the heart in type 2 diabetes.. EUCTR2017-000240-17-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-000240-17-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
466	ICTRP WHO. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03027960 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
467	ICTRP WHO. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). EUCTR2016-004740-11-SE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
468	ICTRP WHO. SGLT-2i and ARB Combination Therapy in Patients With T2DM and Nocturnal Hypertension (SACRA Study). NCT03050229 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03050229 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
469	ICTRP WHO. Comparing effect of lipid profile and lipid metabolism by SGLT2 inhibitor Empagliflozin in patient with type 2 diabetes.. JPRN-UMIN000025418 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000025418 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
470	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02998970 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02998970 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
471	ICTRP WHO. SGLT-2i and ARB combination therapy in patients with T2DM and nocturnal hypertension. JPRN-UMIN000024973 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024973 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
472	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Systemic Vascular Resistance and Cardiac Output in Patients with Type 2 Diabetes. EUCTR2016-000172-19-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-000172-19-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
473	ICTRP WHO. Effect of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor on Inflammatory Cytokine in Type 2 Diabetes. NCT02964572 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02964572 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
474	ICTRP WHO. Cardiac Magnetic Resonance (MR) changes with empagliflozin treatment in people with type 2 diabetes: a pilot study. ACTRN12616001535460 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12616001535460 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	ICTRP WHO. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. DRKS00009894 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=DRKS00009894 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
476	ICTRP WHO. Examination of additive effects of dulaglutide and empagliflozin to type 2 diabetic patients with poor glycemic control despite insulin administration.. JPRN-UMIN000024703 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024703 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
477	ICTRP WHO. The Effect of Empagliflozin on NAFLD in Asian Patients With Type 2 Diabetes. NCT02964715 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02964715 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
478	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Cardiovascular High Risk Diabetes Mellitus: Multi-Center Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial. JPRN-UMIN000024502 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024502 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
479	ICTRP WHO. Effects of SGLT-2 inhibitor on heart function and metabolism in patients with Type 2 diabetes and high risk of heart disease cardiovascular: The SIMPLE Randomized Clinical Trial. EUCTR2016-003743-10-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-003743-10-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
480	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function Compared to Usual Care in Type 2 Diabetics. NCT02932436 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02932436 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
481	ICTRP WHO. Characterization of Renin-Angiotensin-System at patients with Empagliflozin therapy and Angiotensin-converting enzyme inhibition.. EUCTR2016-002935-14-AT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-002935-14-AT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
482	ICTRP WHO. Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. JPRN-UMIN000024248 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024248 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
483	ICTRP WHO. A randomized comparison of the effect of empagliflozin for endothelial function in type 2 diabetes. JPRN-UMIN000024001 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024001 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
484	ICTRP WHO. An exploratory clinical study of the renoprotective effect of empagliflozin and the verification of companion diagnostics in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000023902 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000023902 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
485	ICTRP WHO. The Effect Effect of Empagliflozin on Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02890745 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02890745 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
486	ICTRP WHO. Characteristics of Empagliflozin Initiators. NCT03050619 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03050619 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
487	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02863328 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02863328 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
488	ICTRP WHO. Evaluate the Drug-drugs Interaction Between Lobeglitazone and Empagliflozin. NCT02854748 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02854748 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
489	ICTRP WHO. Empagliflozin reduces progression of diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema. EUCTR2016-000825-38-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-000825-38-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
490	ICTRP WHO. The effects of empagliflozin on appetite and weight regulation in diabetics. ISRCTN82062639 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ISRCTN82062639 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	ICTRP WHO. JARDIANCE Regularatory Post Marketing Surveillance in Korean Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02848833 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02848833 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
492	ICTRP WHO. Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. ACTRN12616000833460 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12616000833460 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
493	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin on heart function compared to usual care in individuals with type 2 diabetes. EUCTR2016-001264-11-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001264-11-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
494	ICTRP WHO. The Role of Glucagon in the Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors. NCT02792400 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02792400 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
495	ICTRP WHO. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. EUCTR2016-000214-30-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-000214-30-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
496	ICTRP WHO. Post-authorisation Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes to Assess the Risk of Liver Injury, Kidney Injury, Urinary Tract and Genital Infections, and Diabetic Ketoacidosis in Patients Treated With Empagliflozin, Compared to DPP-4 Inhibitors. NCT02864914 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02864914 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
497	ICTRP WHO. The Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Advanced Glycation End Products. NCT02768220 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02768220 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
498	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.. EUCTR2015-005209-36-HU [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
499	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin + Linagliptin vs Metformin + Insulin Glargine on Renal and Vascular Changes in Type 2 Diabetes. NCT02752113 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02752113 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
500	ICTRP WHO. The impact of the SGLT2 inhibitor on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes, an explanatory randomized trial. JPRN-UMIN000021669 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000021669 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
501	ICTRP WHO. Open, randomized, active-controlled insulin resistance outcome trial of safety and efficacy with empagliflozin in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000021552 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000021552 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
502	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition and Left Ventricular Mass. NCT02728453 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02728453 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
503	ICTRP WHO. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. JPRN-UMIN000021584 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000021584 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
504	ICTRP WHO. Empa Add on to Insulin in Japanese Patient With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT02702011 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02702011 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
505	ICTRP WHO. Sodium-glucose CO-transporter inhibition in patients with Type 2 Diabetes and Ischemic Heart Failure. EUCTR2015-005715-32-SE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-005715-32-SE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
506	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Liver Fat Content in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02686476 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02686476 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
507	ICTRP WHO. SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin Effects on Appetite and Weight Regulation.. NCT02798744 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02798744 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
508	ICTRP WHO. Efficacy of Empagliflozin on Acute Coronary Syndrome with Type 2 Diabetes: Open-label Randomized Controlled Trial. JPRN-UMIN000020951 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000020951 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
509	ICTRP WHO. A trial that evaluates the effect of empagliflozin on oxidative stress in patients with type 2 diabetes. EUCTR2016-000370-38-DK [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-000370-38-DK . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
510	ICTRP WHO. Effect of the SGLT2 inhibitor on basal energy expenditure in type 2 diabetes mellitus. JPRN-UMIN000020923 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000020923 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
511	ICTRP WHO. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. NTR5603 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NTR5603 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
512	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Liver Fat Content, Energy Metabolism and Body Composition in Patients With Type 2 Diabetes. NCT02637973 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02637973 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
513	ICTRP WHO. Empagliflozin and ACEi- Effects on Hyperfiltration: BETWEEN Study. NCT02632747 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02632747 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
514	ICTRP WHO. Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. EUCTR2015-002417-29-LV [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
515	ICTRP WHO. Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA. NCT02589626 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02589626 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
516	ICTRP WHO. Efficacy and Safety Study of Empagliflozin as add-on to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02589639 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02589639 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
517	ICTRP WHO. Examination of the effect by taking the sodium glucose transporter 2 inhibitor everyday or only when a patient thinks it to be necessary for type 2 diabetes patients controlled inadequately.. JPRN-UMIN000019253 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000019253 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
518	ICTRP WHO. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with T1DM (EASE-3). EUCTR2014-005256-26-SE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-005256-26-SE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
519	ICTRP WHO. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and lipid content of myocardium (EMPATROPHY). EUCTR2014-003313-28-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-003313-28-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. Clinical Study to see effect and safety of linagliptin 5mg compared to inactive drug, given as oral fixed dose combination with empagliflozin 10mg or 25mg for 24 wks, in pts with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled glucose levels in bld after 16 wks of trtm with empa 10mg or 25mg & metformin.. CTRI/2015/06/005914 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2015/06/005914 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function. NCT02471963 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02471963 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
522	ICTRP WHO. Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02489968 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02489968 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
523	ICTRP WHO. Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02453555 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02453555 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
524	ICTRP WHO. Long Term Daily Use of JARDIANCE® Tablets in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02489942 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02489942 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
525	ICTRP WHO. Empagliflozin as Adjunctive to InSulin thErapy Over 52 Weeks in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus (EASE-2). NCT02414958 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02414958 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
526	ICTRP WHO. Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy in Type 1 diabetes over 52 weeks (EASE-2). EUCTR2014-001922-14-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001922-14-GB . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
527	ICTRP WHO. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment. EUCTR2014-004895-48-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-004895-48-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
528	ICTRP WHO. Daily Use of JARDIANCE® Tablets in Japanese Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02367131 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02367131 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
529	ICTRP WHO. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology. NCT02401880 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02401880 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
530	ICTRP WHO. Clinical study with randomly into groups divided patients (investigational or ineffective control medication), where neither the doctor nor the patient's know the assignment, to determine the effect of the investigational product (Empagliflozin) on the circulation in the smallest vessels of the body.. EUCTR2014-003053-34-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-003053-34-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
531	ICTRP WHO. 24 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Black/African American Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. NCT02182830 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02182830 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
532	ICTRP WHO. Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02121483 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02121483 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
533	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01984606 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01984606 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
534	ICTRP WHO. Post Prandial Glucose (PPG) Study of Empagliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01947855 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01947855 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
535	ICTRP WHO. Empagliflozin add-on to insulin in type 1 diabetes mellitus over 28 days. EUCTR2011-004354-25-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-004354-25-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
536	ICTRP WHO. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of BI 10773 Tablets. NCT01924767 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01924767 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
537	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of BI 10773 in Type II Diabetes Patients With Different Degrees of Renal Impairment. NCT01907113 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01907113 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
538	ICTRP WHO. Effect of Empagliflozin Kinetics on Renal Glucose Reabsorption in Patients With Type II Diabetes and Healthy Controls. NCT01867307 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01867307 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
539	ICTRP WHO. A 24WEEK PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF EMPAGLIFLOZIN + METFORMIN COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS OF EMPAGLIFLOZIN OR METFORMIN IN DRUG NAÏVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.. PER-101-12 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=PER-101-12 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
540	ICTRP WHO. Safety and efficacy of the combination of empagliflozin and linagliptin compared to linagliptin alone over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. EUCTR2012-002270-31-ES [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-002270-31-ES . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
541	ICTRP WHO. A study to evaluate the effect and safety of linagliptin 5 mg administered in combination with empagliflozin 10 mg or 25 mg in patients with type 2 diabetes mellitus whose glucose levels have not been controlled after 16 weeks of treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg and metformin.. EUCTR2012-002271-34-PT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-002271-34-PT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
542	ICTRP WHO. Safety and efficacy study of empagliflozin and metformin for 24 weeks in treatment naive patients with type 2 diabetes. EUCTR2010-021375-92-GB [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-021375-92-GB . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
543	ICTRP WHO. Safety and efficacy of empagliflozin in two different daily doses as add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. EUCTR2012-000905-53-EE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-000905-53-EE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
544	ICTRP WHO. Renal Impairment Study of Empagliflozin (BI10773) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01581658 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01581658 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
545	ICTRP WHO. The trial number is 1245.48, it is a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the safety and efficacy of Boehringer-Ingelheim product BI10773 (10 mg, 25 mg) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.. CTRI/2012/04/002555 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2012/04/002555 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
546	ICTRP WHO. A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE DAILY ORAL ADMINISTRATION OF BI 10773 25 MG/LINAGLIPTIN 5 MG AND BI 10773 10 MG/LINAGLIPTIN 5 MG FIXED DOSE COMBINATION TABLETS COMPARED WITH THE INDIVIDUAL COMPONENTS (BI 10773 25 MG, BI 10773 10 MG, AND LINAGLIPTIN 5 MG) FOR 52 WEEKS IN TREATMENT NAÏVE AND METFORMIN TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCAEMIC CONTROL. PER-083-11 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=PER-083-11 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
547	ICTRP WHO. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP SAFETY AND EFFICACY STUDY OF BI 10773 (10 MG AND 25 MG ADMINISTERED ORALLY ONCE DAILY) DURING 52 WEEKS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INSUFFICIENT GLYCEMIC CONTROL ON MDI INSULIN REGIMEN ALONE OR WITH METFORMIN. PER-041-11 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=PER-041-11 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
548	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of BI 10773 and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. CTRI/2011/06/001852 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2011/06/001852 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
549	ICTRP WHO. BI 10773 Cardiovascular Outcomes Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. SLCTR/2011/008 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=SLCTR/2011/008 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
550	ICTRP WHO. Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients. EUCTR2011-000383-10-EE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-000383-10-EE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
551	ICTRP WHO. Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01368081 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01368081 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
552	ICTRP WHO. BI 10773 add-on to Usual Care Compared With Usual Care Alone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. CTRI/2011/05/001725 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=CTRI/2011/05/001725 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. 12 week efficacy and safety study of BI 10773 in hypertensive patients with type 2 diabetes. EUCTR2011-000347-25-FI [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-000347-25-FI . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
554	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01316341 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01316341 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
555	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment . CTRI/2011/091/000060 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=CTRI/2011/091/000060 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
556	ICTRP WHO. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01276288 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01276288 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
557	ICTRP WHO. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin.. EUCTR2010-019968-37-FI [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-019968-37-FI . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
558	ICTRP WHO. Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control Despite Treatment With Metformin Alone or Metformin in Combination With a Sulfonylurea. NCT01257334 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01257334 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
559	ICTRP WHO. Safety and efficacy of BI 10773 and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes. EUCTR2010-022718-17-DE [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
560	ICTRP WHO. Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. CTRI/2010/091/002809 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/?TrialID=CTRI/2010/091/002809 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
561	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of BI 10773 With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. CTRI/2010/091/001212 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2010/091/001212 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
562	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of BI 10773 in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin. CTRI/2010/091/001474 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2010/091/001474 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
563	ICTRP WHO. A PHASE III, MULTICENTRE, INTERNATIONAL, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE BLIND CARDIVASCULAR SAFETY STUDY OF BI10773 (10 MG Y 25 MG ADMINISTERED ORALLY ONCE DAILY) COMPARED TO USUAL CARE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH INCREASED CARDIVASCULAR RISK. PER-058-10 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=PER-058-10 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
564	ICTRP WHO. An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor BI 10773 (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT and type 2 diabetes mellitus ND. EUCTR2010-018708-99-IT [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2010-018708-99-IT . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
565	ICTRP WHO. Efficacy and Safety Study With BI 10773 vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonyurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. CTRI/2010/091/001299 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2010/091/001299 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
566	ICTRP WHO. Bioavailability of a Fixed Dose Combination Tablet With Empagliflozin (BI 10773) and Metformin Compared With the Monocomponents and Effect of Food on Bioavailability. NCT01211197 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01211197 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
567	ICTRP WHO. Empagliflozin (BI 10773) Dose Finder Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01193218 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01193218 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
568	ICTRP WHO. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin. EUCTR2009-016154-40-GR [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016154-40-GR . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
569	ICTRP WHO. Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. EUCTR2009-016243-20-BE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
570	ICTRP WHO. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulfonylurea. EUCTR2009-016258-41-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016258-41-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
571	ICTRP WHO. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk.. EUCTR2009-016178-33-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016178-33-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
572	ICTRP WHO. Efficacy and safety of BI 10773 in patients with type 2 diabetes and renal impairment. EUCTR2009-016179-31-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016179-31-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
573	ICTRP WHO. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment. EUCTR2009-016244-39-NL [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-016244-39-NL . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
574	ICTRP WHO. Double Blind Placebo Study of JARDIANCE® (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics. NCT01001962 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01001962 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
575	ICTRP WHO. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. EUCTR2009-013668-38-IE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-013668-38-IE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
576	ICTRP WHO. 4 Weeks Treatment With Empagliflozin (BI 10773) in Japanese Type 2 Diabetic Patients (T2DM). NCT00885118 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00885118 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
577	ICTRP WHO. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.. EUCTR2008-007938-21-FI [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
578	ICTRP WHO. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label metformin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control. EUCTR2008-000640-14-DE [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-000640-14-DE . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
579	ICTRP WHO. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy. EUCTR2008-000641-54-FI [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
580	ICTRP WHO. 4 Week Treatment With Three Oral Doses of BI 10773 in Patients With Type 2 Diabetes. NCT00558571 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00558571 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
581	EU-CTR. Effects of Linagliptin in Addition to Empagliflozin on Islet Cell Physiology and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Metformin Treatment. 2014-004895-48 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004895-48 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
582	EU-CTR. 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.... 2013-002304-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002304-14 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
583	EU-CTR. A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5mg, 10mg and 25mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, 2008-000640-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000640-14 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
584	EU-CTR. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia.... 2009-016244-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
585	EU-CTR. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic p.... 2009-013668-38 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013668-38 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
586	EU-CTR. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic the... 2009-016179-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016179-31 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
587	EU-CTR. The Effect of Empagliflozin on Cardiac and Kidney Metabolism in Persons with Type 2 Diabetes. 2017-001779-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001779-22 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
588	EU-CTR. Effects on blood pressure and central sympathetic nerve traffic by SGLT2-inhibition with empagliflozin compared to hydrochlorothiazide in patients with type 2 diabetes mellitus. 2017-002175-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002175-25 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
589	EU-CTR. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial that evaluates the effect of empagliflozin on oxidative stress in patients with type 2 diabetes. 2016-000370-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000370-38 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
590	EU-CTR. A phase III, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combination with empaglifloz.... 2012-002271-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002271-34 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
591	EU-CTR. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.... 2008-000641-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
592	EU-CTR. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with typ.... 2010-019968-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019968-37 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
593	EU-CTR. The effects of SGLT2-inhibition in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones. 2019-004303-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2019-004303-12. Aufgerufen am: 05.10.2023.	
594	EU-CTR. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2). 2017-001977-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
595	EU-CTR. A Phase 3b, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of ITCA 650 to Empagliflozin and to Glimepiride as Add-on Therapy to Metfo.... 2016-001165-88 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001165-88 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
596	EU-CTR. A phase III, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg and 25 mg compared to placebo, all administered as oral fixed 2012-002270-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002270-31 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
597	EU-CTR. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual c.... 2010-021375-92 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021375-92 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
598	EU-CTR. A phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of linagliptin 5 mg/BI 10773 25 mg and linagliptin 5 mg/BI 10773 10 2011-000383-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000383-10 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
599	EU-CTR. Impact of empagliflozin on left ventricular functions: a single center, phase III, randomized, open-label, active treatment-controlled, parallel study in patients with type 2 diabetes and normal le.... 2016-002225-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002225-10 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
600	EU-CTR. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial. 2015-005209-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
601	EU-CTR. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2.... 2009-016258-41 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016258-41 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
602	EU-CTR. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naïve patients with type 2 d.... 2009-016243-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
603	EU-CTR. Randomized, double-blind, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of empagliflozin on microvascular circulation. 2014-003053-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003053-34 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
604	EU-CTR. Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... 2015-002417-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
605	EU-CTR. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients.... 2011-000347-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000347-25 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
606	EU-CTR. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25mg once daily) and sitagliptin (100mg once daily) given for minimum 76 weeks (... 2010-022718-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
607	EU-CTR. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 w.... 2012-000905-53 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000905-53 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
608	EU-CTR. SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content (EMPATROPHY). 2014-003313-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003313-28 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
609	EU-CTR. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mell.... 2009-016154-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016154-40 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
610	EU-CTR. An open-label, phase IIb study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor 2010-018708-99 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018708-99 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
611	EU-CTR. A PHASE II, RANDOMIZED, CROSS-OVER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE CENTER STUDY OF THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN, A SGLT-2 INHIBITOR, ON ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION AND PLASMA GLUCAGON LE.... 2016-002268-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002268-15 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
612	EU-CTR. A 26-week Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sotagliflozin compared to Empagliflozin, and Placebo in Patients with Type 2.... 2016-001803-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001803-22 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
613	EU-CTR. SGLT2-inhibition with Empagliflozin reduces progression of diabetic retinopathy in patients with high risk of diabetic macular edema (The SUPER-Trial). 2016-000825-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000825-38 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
614	EU-CTR. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in diabetic patients with chronic heart failure.. 2016-003968-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003968-39 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
615	EU-CTR. An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus 2017-002817-78 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
616	EU-CTR. A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group dose-finding study to assess the effect of 3 doses of LIK066 compared to placebo or empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with 2016-003084-19 [Internet]. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003084-19 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	
617	EU-CTR. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 2.... 2014-005256-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005256-26 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
618	EU-CTR. A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 10773 as monotherapy or in combination with Metformin in type 2 diabetic patients.. 2008-007938-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
619	EU-CTR. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in 2009-016178-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
620	EU-CTR. A Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy, safety and tolerability trial of once daily, oral doses of Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy over 5.... 2014-001922-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001922-14 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
621	EU-CTR. A 28-day randomised, placebo-controlled, double-blind parallel group phase IIa trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of 2.5 mg, 10.... 2011-004354-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004354-25 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
622	EU-CTR. Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. 2015-005691-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26 . Aufgerufen am: 05.10.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

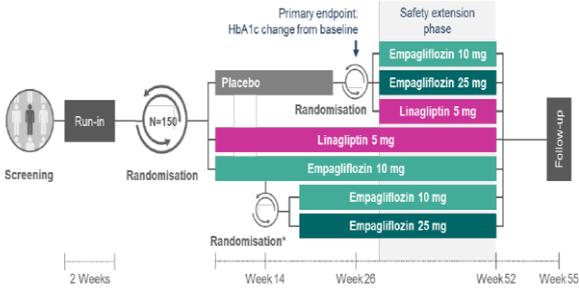
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

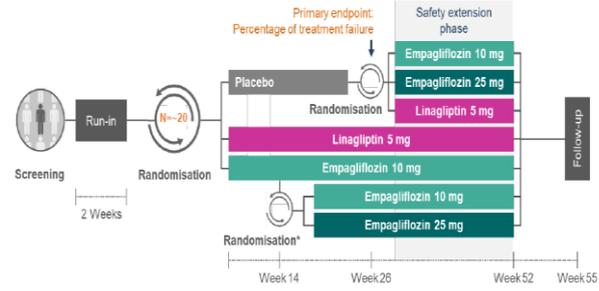
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DINAMO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>DINAMO™ (Hauptstudie)</p> <p>Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin gegenüber Placebo nach 26 Wochen, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), die bereits eine Therapie mit Metformin und/oder Insulin erhalten oder die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin hatten.</p> <p>DINAMO™ Mono (ergänzende Studie)</p> <p>Ziel der Studie war die Untersuchung des Effektes einer Empagliflozin bzw. Linagliptin-Dosis als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM.</p> <p>Zusätzlich wurde die Langzeitsicherheit einer Behandlung mit Empagliflozin und Linagliptin nach 52 Wochen untersucht.</p> <p>Hinweis: Da die ergänzende Studie DINAMO™ Mono außerhalb des für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebietes liegt, werden die diesbezüglichen Informationen rudimentär und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>In der Studie DINAMO wurde zudem eine Therapie mit Linagliptin 5 mg untersucht, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die dreiarmlige Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM. Es war geplant, mindestens 150 (DINAMO™) bzw. etwa 20 Patienten (DINAMO™ Mono) mit T2DM, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studien einzuschließen (siehe nachfolgende Abbildung).</p> <p>Der randomisierte Teil der Studie wurde doppelblind durchgeführt (d. h. jeder Patient erhielt drei Tabletten pro Tag, eine aktive Behandlung und zwei Tabletten Placebo oder drei Tabletten Placebo bis zu 26 Wochen, anschließend drei Tabletten pro Tag, eine aktive Behandlung und zwei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabletten Placebo bis zu 52 Wochen). Die Placebo-Tabletten hatten ein identisches Erscheinungsbild wie die potentielle aktive Behandlung.</p> <p>Sobald die entsprechende Einverständniserklärung des Patienten bzw. Erziehungsberechtigten eingeholt wurde, wurden die Patienten für die Teilnahme in der Studie gescreent. Alle nach dem Screening geeigneten Patienten, unterzogen sich vor der Randomisierung einer zweiwöchigen unverblindet durchgeführten Placebo Run-In-Phase. Jeder Patient erhielt in der Placebo Run-In-Phase drei Tabletten Placebo, jeweils mit identischem Erscheinungsbild wie die potentielle aktive Behandlung. Die Intention dieser Run-In-Phase war es, den Patienten vor der Randomisierung mit den Verfahren zur Einnahme der Studienmedikation vertraut zu machen und die Möglichkeit zu erhalten, die Fähigkeit des Patienten zur Einnahme der Studienmedikation zu beurteilen.</p> <p><i>Randomisierung zu Studienbeginn</i></p> <p>Patienten, welche die Placebo Run-In-Phase erfolgreich abgeschlossen hatten und weiterhin alle Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die 26-wöchige doppelblinde Randomisierungsphase eingeschlossen. Hier erhielten die Patienten entweder Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg oder Placebo.</p> <p>Bei der Randomisierung zu Studienbeginn erfolgte eine Stratifizierung nach Alter (mindestens 30% jedoch nicht mehr als 70% der Patienten mussten unter 15 Jahre alt sein).</p> <p>Zusätzlich mussten (nur für die Studie DINAMO™) zwischen 30% und 70% der randomisierten Patienten weiblich sein.</p> <p><i>Re-Randomisierung zu Woche 14</i></p> <p>Patienten, die zunächst der Behandlung mit Empagliflozin 10 mg zugeordnet waren und den HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten, wurden zu Woche 14 re-randomisiert und erhielten entweder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. Dieser Schritt half zur Beurteilung, ob eine Dosissteigerung von Empagliflozin bei pädiatrischen Patienten nützlich wäre. Patienten und Prüfarzte blieben dabei verblindet. Die Prüfarzte mussten zu Woche 14 einen "Interactive Response Technology" (IRT)-Call bei allen Patienten durchführen, um neue Testkits für Medikamente zugewiesen zu bekommen.</p> <p>Bei der Re-Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung nach Alter zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥15 Jahre und <18 Jahre).</p> <p><i>Re-Randomisierung zu Woche 26</i></p> <p>Nach der 26-wöchigen Behandlungsphase gingen alle Patienten in die doppelblinde Phase zur Beobachtung der Langzeitsicherheit bis zu 52 Wochen über. Patienten, welche innerhalb der 26-wöchigen Behandlungsphase Placebo erhielten, wurden re-randomisiert und erhielten entweder Linagliptin 5 mg oder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. Patienten und Prüfarzte blieben dabei verblindet. Die Prüfarzte mussten zu Woche 26 einen IRT-Call bei allen Patienten durchführen, um neue Testkits für Medikamente zugewiesen zu bekommen.</p> <p>Bei der Re-Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung nach Alter zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥15 Jahre und <18 Jahre).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nach der 52-wöchigen Langzeitphase, gingen die Patienten in eine dreiwöchige Follow-Up Phase über, in welcher sie keine Studienmedikation erhielten. Die Studienteilnahme des Patienten war mit der Teilnahme an der letzten geplanten Visite (d. h. Trial Completion Visit) beendet. Last-patient-last-visit-primary-endpoint erfolgte, sobald alle Patienten die 26-wöchige Behandlungsphase beendeten. Das Ende der Studie war definiert als „last patient out“ (d. h. der letzte Trial Completion Visit des letzten Patienten der Studie).</p> <p>Mit Ausnahme der Patienten, welche die Studie aus Sicherheitsgründen beenden mussten, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Studienbehandlung nach einer temporären Unterbrechung wieder aufzunehmen.</p> <p>Für die Analyse der Studie war es sehr wichtig, dass die Beurteilungen zu jeder geplanten Visite weiterhin gemäß des Flussdiagramms durchgeführt werden, auch wenn die Patienten die Studienmedikation abgebrochen haben.</p> <p>Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, sollten weiterhin an den Studienvisiten bis zum Ende der Studie teilnehmen. Die Erhebungen konnten ausgelassen werden, sofern die Patienten bereit waren, zu den prädefinierten Studienvisiten zurückzukehren. Ausgenommen hiervon waren Blutentnahmen für Laboruntersuchungen zur Sicherheit, HbA_{1c} und Nüchternblutglukose sowie Datenerhebungen zu Körpergewicht, Blutdruck und die Erfassung unerwünschter Ereignisse und Begleittherapien.</p> <p>Der Prüfartzstelle dabei möglichst sicher, dass die Patienten während der Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation und nach dem endgültigen Absetzen der Studienmedikation weiterhin an der Studie teilnehmen. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen das Studiendesign der Studie DINAMO™ und DINAMO™ Mono:</p> <p>a) DINAMO™</p>  <p>*Re-randomization at Week 14 for patients not achieving HbA_{1c} < 7% at Week 12</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>b. DINAMO™ Mono</p>  <p>*Re-randomization at Week 14 for patients not achieving HbA1c <7% at Week 12</p>																		
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Insgesamt gab es sechs globale Protokolländerungen. Die wesentlichen Änderungen der globalen Protokolländerungen sind nachfolgend zusammengefasst:</p> <p><u>Globale Protokolländerung 1, 03.10.2019:</u></p> <table border="1" data-bbox="582 817 1348 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="582 817 805 884">Geänderter Abschnitt</th> <th data-bbox="805 817 1077 884">Beschreibung der Änderung</th> <th data-bbox="1077 817 1348 884">Begründung der Änderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="582 884 805 1198">Flowchart</td> <td data-bbox="805 884 1077 1198">Hinzufügung eines Zeitraums für Visite 1A und Fußnote 1 für Erlaubnisse außerhalb des Zeitraums bei den Visiten 1A und 1B</td> <td data-bbox="1077 884 1348 1198">Damit die Ergebnisse der Autoantikörper Messung vor Visite 2 vorliegen, falls Visite 1B am selben Tag wie Visite 1A durchgeführt wird. Die Durchlaufzeit beträgt 13 Arbeitstage für den IA-2-Autoantikörper-Test</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1198 805 1355">Flowchart</td> <td data-bbox="805 1198 1077 1355">Messung der Körpergröße ist zu Visite 1A anstelle Visite 1B durchzuführen</td> <td data-bbox="1077 1198 1348 1355">Die Körpergröße ist für die Berechnung der eGFR zu Visite 1A erforderlich.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1355 805 1601">Flowchart</td> <td data-bbox="805 1355 1077 1601">Verabreichung der bei Visite 8 hinzugefügten doppelblinden Studienmedikation</td> <td data-bbox="1077 1355 1348 1601">Um die Konsistenz des Protokolls zu gewährleisten. Die letzte Einnahme der Studienmedikation erfolgt bei Visite 8, während sich der Patient in der Klinik aufhält.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1601 805 1825">Flowchart</td> <td data-bbox="805 1601 1077 1825">Selbstständige Blutzuckerkontrolle und Ketonmessung zu Visite 4B hinzugefügt</td> <td data-bbox="1077 1601 1348 1825">Um die während des gesamten Behandlungszeitraums durchzuführenden regelmäßigen Messungen widerzuspiegeln</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1825 805 1986">Flowchart</td> <td data-bbox="805 1825 1077 1986">Fußnote 4 überarbeitet, um zusätzliche Interaktionen zwischen dem Studienzentrum und dem Patienten</td> <td data-bbox="1077 1825 1348 1986">Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags</td> </tr> </tbody> </table>	Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung	Flowchart	Hinzufügung eines Zeitraums für Visite 1A und Fußnote 1 für Erlaubnisse außerhalb des Zeitraums bei den Visiten 1A und 1B	Damit die Ergebnisse der Autoantikörper Messung vor Visite 2 vorliegen, falls Visite 1B am selben Tag wie Visite 1A durchgeführt wird. Die Durchlaufzeit beträgt 13 Arbeitstage für den IA-2-Autoantikörper-Test	Flowchart	Messung der Körpergröße ist zu Visite 1A anstelle Visite 1B durchzuführen	Die Körpergröße ist für die Berechnung der eGFR zu Visite 1A erforderlich.	Flowchart	Verabreichung der bei Visite 8 hinzugefügten doppelblinden Studienmedikation	Um die Konsistenz des Protokolls zu gewährleisten. Die letzte Einnahme der Studienmedikation erfolgt bei Visite 8, während sich der Patient in der Klinik aufhält.	Flowchart	Selbstständige Blutzuckerkontrolle und Ketonmessung zu Visite 4B hinzugefügt	Um die während des gesamten Behandlungszeitraums durchzuführenden regelmäßigen Messungen widerzuspiegeln	Flowchart	Fußnote 4 überarbeitet, um zusätzliche Interaktionen zwischen dem Studienzentrum und dem Patienten	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags
Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung																		
Flowchart	Hinzufügung eines Zeitraums für Visite 1A und Fußnote 1 für Erlaubnisse außerhalb des Zeitraums bei den Visiten 1A und 1B	Damit die Ergebnisse der Autoantikörper Messung vor Visite 2 vorliegen, falls Visite 1B am selben Tag wie Visite 1A durchgeführt wird. Die Durchlaufzeit beträgt 13 Arbeitstage für den IA-2-Autoantikörper-Test																		
Flowchart	Messung der Körpergröße ist zu Visite 1A anstelle Visite 1B durchzuführen	Die Körpergröße ist für die Berechnung der eGFR zu Visite 1A erforderlich.																		
Flowchart	Verabreichung der bei Visite 8 hinzugefügten doppelblinden Studienmedikation	Um die Konsistenz des Protokolls zu gewährleisten. Die letzte Einnahme der Studienmedikation erfolgt bei Visite 8, während sich der Patient in der Klinik aufhält.																		
Flowchart	Selbstständige Blutzuckerkontrolle und Ketonmessung zu Visite 4B hinzugefügt	Um die während des gesamten Behandlungszeitraums durchzuführenden regelmäßigen Messungen widerzuspiegeln																		
Flowchart	Fußnote 4 überarbeitet, um zusätzliche Interaktionen zwischen dem Studienzentrum und dem Patienten	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			aufzunehmen (alle 4 Wochen zwischen den einzelnen Klinikvisiten)	
		Flowchart	Fußnote 5: Bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung ist die Begleitmedikation bei den folgenden Visiten zu erheben.	Um mit Abschnitt 6.2.3. übereinzustimmen.
		Flowchart	Fußnote 7: Klarstellung, dass das reduzierte Panel nur für die Visite zum Screening gilt	Auf Anfrage der britischen Arzneimittelbehörde (MHRA)
		Flowchart	Fußnote 11: Änderung der Häufigkeit der Messung von Ketonkörpern im Blut	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags
		Flowchart	Fußnote 13 hinzugefügt	Klärung der Visiten, die im Falle eines frühzeitigen EOT bei Patienten durchzuführen sind, die nicht bereit sind, an den folgenden geplanten Visiten teilzunehmen
		1.2.1 Wirkstoffprofil – Empagliflozin	Aktuelle Informationen zur Sicherheit	Anpassung an die Prüfartbroschüre Version 18
		2.1 Gründe für die Durchführung der Studie	Hinzufügung der Begründung für die Durchführung der Studie DINAMO TM Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		2.2 Ziele der Studie	Hinzufügung von Zielen der Studie DINAMO TM Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		2.3 Nutzen-Risiko-Bewertung	Details zu Hintergrundtherapien und HbA _{1c} -Bereichen wurden entfernt, Verweise auf die entsprechenden Abschnitte wurden aufgenommen und wichtige Sicherheitsinformationen aktualisiert	Abdeckung der Besonderheiten der Studie DINAMO TM Mono und Anpassung an die Prüfartbroschüre Version 18
		3.1 Studiendesign und -plan	Hinzufügung der Studie DINAMO TM Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		Abbildung 3.1:2	Beschreibung der Studiendauer, des primären Endpunkts und der Behandlungsgruppen für DINAMO™ und DINAMO™ Mono mit zwei anstelle von einer Abbildung	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		3.1 Studiendesign und -plan	Erhöhte Anzahl von Patienten, die in DINAMO™ randomisiert wurden und Anzahl von Patienten, die in die Studie DINAMO™ Mono randomisiert werden sollen, Klarheit über die Randomisierung für die Studie DINAMO™	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		3.1.1 Administrative Struktur der Studie	Die Sprache der Sponsorenvorlage wurde aktualisiert und verweist auf das Clinergize-Portal-Repository für Studiendokumente	Konsistenter Text mit der CTP-Vorlage des Sponsors
		3.1.1.1 CEC - kardiovaskuläre Ereignisse	Streichung der Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina aus dem Beurteilungsprozess	Instabile Angina pectoris ist bei keinem der Prüfpräparate ein spezifisches Sicherheitsproblem und kein Wirksamkeitsendpunkt (oder Teil eines Endpunkts); Übereinstimmung mit anderen BI-Studien
		3.1.1.3 CEC - Pankreasereignisse	Abschnitt entfernt	Basierend auf Linagliptin-Daten bei T2DM bei Erwachsenen (einschließlich großer Outcomestudien) sind sehr niedrige Raten hinsichtlich Pankreatitis zu erwarten; die formelle Beurteilung von Einzelfällen in der pädiatrischen Population soll durch eine fallweise Expertenkonsultation für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				mögliche Pankreatitis-Ereignisse ersetzt werden
		3.2 Diskussion des Studiendesigns, einschließlich der Wahl der Kontrollgruppe(n)	Hinzufügung der Begründung für den primären Endpunkt von DINAMO™ Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		3.3 Auswahl der Studienpopulation	Überarbeitung der Anzahl der Studienorte, Erhöhung der Anzahl der in DINAMO randomisierten Patienten und Erweiterung der Anzahl der einzuschließenden Patienten in DINAMO™ Mono, und geschätzte Patienten, die pro Standort randomisiert wurden. Protokollverstöße werden durch Protokollabweichungen ersetzt. Patienten mit einem HbA _{1c} -Wert <6,5% können Metformin absetzen und sich nach 12 Wochen einer erneuten HbA _{1c} -Messung unterziehen, für eine mögliche Aufnahme in die Studie DINAMO™ Mono.	Zur Berücksichtigung des aktuellen Studienstatus und des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA Angleichung an BI SOP und CTP-Vorlagetext Eignung für DINAMO™ Mono-Patienten hinsichtlich der Anwendung von Metformin
		3.3.2 Einschlusskriterien	1. Überarbeitung der Einschlusskriterien 6 und 7 2. Hinzufügung des Einschlusskriteriums 10	1. Zur Berücksichtigung des aktuellen Studienstatus und des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA 2. Die Patienten müssen sowohl für IA-2 als auch für GADA-Autoantikörper negativ sein, um für diese Studie in Frage zu kommen
		3.3.3 Ausschlusskriterien	Streichung des Ausschlusskriteriums 1	Die Patienten sollten sowohl für IA-2 als auch für GADA-Autoantikörper negativ sein, um für diese Studie in Frage zu kommen. Im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				Abschnitt Einschlusskriterien hinzugefügt.
		3.3.3 Ausschluss- kriterien	Überarbeitung des Ausschlusskriteriums 2	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		3.3.4.1 Abbruch der Studienbehandlung	Hinzufügung von Kriterien (Pankreatitis, bullöses Pemphigoid, Arthralgie, Fournier- Gangrän oder Ketoazidose) für die Beendigung der Studienbehandlung	Zur Berücksichtigung der Leitlinien für die Prüfarztbroschüre
		4.1.1 Identität der Prüfpräparate	Die Wörter Linagliptin und Empagliflozin in Großbuchstaben	Administrative Aktualisierung
		4.1.3 Methode zur Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgrup- pen	Berichtigung der Nummer der Visite zu Woche 26	Zur Übereinstimmung mit dem Flowchart
		4.2.1 Sonstige Behandlungen und Notfallmaßnahmen	Erläuterung von MDI- Insulin Überarbeitung der Kriterien für die Einleitung der Notfallmedikation für DINAMO™ (Hinzufügung regelmäßiger Interaktionen zwischen dem Patienten und dem Studienzentrum zwischen den Klinikvisiten) und Hinzufügung spezifischer Kriterien für die Einleitung einer Notfalltherapie bei DINAMO™ Mono.	Administrative Aktualisierung Berücksichtigung des letzten PIP- Änderungsantrags, der mit EMA/PDCO vereinbart wurde, und des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		4.2.2.2 Einschränkungen der Ernährung und des Lebensstils	Neue Leitlinien für Ernährungs- und Bewegungs- empfehlungen, die den Patienten vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt werden	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP- Änderungsantrags

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		5.1.1 Primäre Endpunkte	Anderer primärer Endpunkt für DINAMO™ Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.1.2 Sekundäre Endpunkte	Zusätzliche sekundäre Endpunkte für DINAMO™ Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.1.3.1 Weitere Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit	Weiterer zusätzlicher Endpunkt und ein weiterer Endpunkt nur für DINAMO™	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.1.3.2 Weiterer Endpunkt zur Bewertung der Sicherheit	Hinzufügung von AESI und weiterer Endpunkte für DINAMO™ und DINAMO™ Mono	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.1.3.1 Weitere(r) PK-Endpunkt(e)	Klarstellung, dass der Endpunkt sowohl für DINAMO™ als auch für DINAMO™ Mono gilt	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.2.3 Systolischer/diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz	Zur Klärung, dass die Herzfrequenz gemessen wird und nicht nur der Puls	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.3.3 Laborparameter zur Sicherheit	Klarstellung der Tabelle 5.3.3:1 Fußnote 1, verkleinertes Panel nur für Screening-Visite	Auf Anfrage der britischen Arzneimittelbehörde (MHRA)
		5.3.5.2 Selbstkontrolle des Blutzuckers	Überarbeitung der Mindestanforderungen (Häufigkeit der Messungen)	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags
		5.3.5.3 Keton-Selbstmessung im Blut	Überarbeitung der Messfrequenz	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags
		5.3.5.6 Kriterien für ein	Ein Plasmaglukosegehalt von 70 mg/dl oder	Ein Wert von 70 mg/dl wurde fälschlicherweise

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		hypoglykämisches Ereignis	darunter ist im eCRF zu dokumentieren; diese Vorgabe entspricht den ADA-Richtlinien	von einer Erfassung ausgeschlossen
		5.3.6.1 Definitionen von UE	<u>AESI</u> Streichung des Abschnitts über die "list of additional search categories for safety topics of interest", die im ISF/eDC verfügbar ist	Um den tatsächlichen Prozess widerzuspiegeln, Liste ist nicht im ISF/eDC verfügbar
		5.3.6.1 Definitionen von UE	Hinzufügung von bullösem Pemphigoid, Arthralgie und Überwachung der Überprüfung der Sicherheit während der Studie	Zur Berücksichtigung des Vorschlags für eine pädiatrische Studie (PPSR) von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		5.3.6.2 Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse	<u>UE Erfassung</u> Klärung der Erfassung von UE bei Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig absetzen	Zur Korrektur von Protokollinkonsistenzen
		5.3.6.2 Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse	<u>Schwangerschaft</u> Streichung des folgenden Satzes: Ebenso muss eine mögliche Arzneimittelexposition während der Schwangerschaft gemeldet werden, wenn die Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers schwanger wird. Dies erfordert eine schriftliche Einwilligung der schwangeren Partnerin	In den Prüfarztbroschüren wird kein Risiko im Falle einer Schwangerschaft bei der Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers genannt; um die BI CTP-Vorlage und den Leitfaden zur Empfängnisverhütung in klinischen Studien zu berücksichtigen.
		5.4.2.1 Plasmaprobenentnahme für die pharmakokinetische Analyse	Überprüfung der zu entnehmenden Blutmenge	Zur Übereinstimmung mit dem Laborhandbuch
		6.2.2 Behandlungszeitraum/-zeiträume	Hinzufügung regelmäßiger Interaktionen mit dem Patienten zwischen den Klinikvisiten	Zur Berücksichtigung des letzten mit EMA/PDCO vereinbarten PIP-Änderungsantrags
		7.1 Statistisches Design - Modell	Entfernung der confirmatorischen	Die EMA hat dieselbe confirmatorische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			<p>primären MMRM Wirksamkeitsanalyse für die primäre Hypothesengruppe</p> <p>Umbenennung der primären PMM-Analyse in PMM "Jump-to-Placebo"-Analyse</p> <p>Neuer Abschnitt 7.1.1 für den bestehenden primären Endpunkt für DINAMOTM hinzugefügt</p> <p>Neuer Abschnitt 7.1.2 für den anderen primären Endpunkt für DINAMOTM Mono hinzugefügt</p>	<p>Primäranalyse wie die FDA gefordert, daher ist die MMRM-Analyse nicht mehr erforderlich</p> <p>Klärung des Ansatzes für PMM</p> <p>Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA</p>
		7.2.1 Primäre Hypothesengruppe	<p>Umbenennung von Abschnitt 7.2.1</p> <p>Hinzufügung von Abschnitt 7.2.1.1 für die primäre Hypothesengruppe (enthält den Inhalt des bisherigen Abschnitts 7.2.1) und Abschnitt 7.2.1.2 für die sekundäre Hypothesengruppe (einschließlich des Inhalts des bisherigen Abschnitts 7.2.2)</p>	<p>Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA</p>
		(Neu) 7.2.1.1 Primäre Hypothesengruppe	<p>Hinzugefügt: "Das Hochberg-Verfahren berücksichtigt Mehrfachtests innerhalb der primären Hypothesenfamilie."</p>	<p>Klärung, wie mit der Multiplizität umgegangen werden soll</p>
		(Neu) 7.2.1.2 Sekundäre Hypothesengruppe	<p>Umbenennung der primären PMM-Analyse in PMM "Jump-to-Placebo"-Analyse</p> <p>Umformulierung der Beschreibung der Behandlungsgruppen für die Hypothesen</p>	<p>Klärung des Ansatzes für PMM.</p> <p>Beseitigung der Mehrdeutigkeit der Beschreibung der Behandlungsgruppe</p>
		7.2.2 Sekundäre Hypothesengruppe	<p>Umbenennung von Abschnitt 7.2.2 in DINAMOTM Mono und Beschreibung der DINAMOTM Mono Primärhypothese.</p>	<p>Klärung der erforderlichen Hypothese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		7.3 Geplante Analysen	Umstrukturierung des Abschnitts hin zu konsolidierten Informationen in die entsprechenden Abschnitte Definition von Analysesätzen und neuer Definition der Ausgangssituation	Der Abschnitt wurde vereinfacht, um klare Informationen für die Haupt- und Nebenstudie zu erhalten
		7.3.1.1 Analyse der primären Hypothesengruppe für den primären Endpunkt	Umbenennung von Abschnitt 7.3.1.1 in DINAMO TM Abschnitt 7.3.1.1.1 Analyse der primären Hypothesenfamilie (enthält den Inhalt des bisherigen Abschnitts 7.3.1.1) und Abschnitt 7.3.1.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe hinzugefügt (enthält den Inhalt des bisherigen Abschnitts 7.3.1.2)	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		(Neu) 7.3.1.1.1 Analyse der primären Hypothesengruppen	Entfernung der confirmatorischen primären MMRM Wirksamkeitsanalyse für die primäre Hypothesengruppe Klärung des PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatzes durch Hinzufügen von Tabelle 7.3.1.1.1: 1 und weitere Aktualisierung des Wortlauts	Zur Berücksichtigung der FDA-Empfehlung Zur Übereinstimmung mit Abschnitt 7.1
		(Neu) 7.3.1.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe	Der Abschnitt wurde zum besseren Verständnis neu gegliedert. Neue Beschreibung für den neuen PMM-Ansatz „inverse Gewichtung der Wahrscheinlichkeit“ hinzugefügt. Die frühere Beschreibung des MMRM-Modells für Sensitivitätsanalysen wurde entfernt	Zur Berücksichtigung der FDA-Empfehlung
		7.3.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe	Umbenennung von Abschnitt 7.3.1.2 in DINAMO TM Mono und Beschreibung der	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		für den primären Endpunkt	DINAMO™ Mono Primäranalyse	Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA Zur Übereinstimmung mit Abschnitt 7.3
		7.3.1.3 Sekundäre Analysen des primären Endpunkts	Abschnitt entfernt. Inhalt in den neuen Abschnitt 7.3.4 Sensitivitätsanalyse aufgenommen	Um den Abschnitt zum besseren Verständnis zu ordnen
		7.3.1.4 Subgruppenanalysen	Verschoben nach Abschnitt 7.3.5	Um den Abschnitt zum besseren Verständnis zu ordnen
		7.3.2 Sekundäre Endpunktanalysen	Abschnitte 7.3.2.1 DINAMO™ (einschließlich des Inhalts aus ursprünglichem Abschnitt 7.3.2) und Abschnitt 7.3.2.2 DINAMO™ Mono hinzugefügt	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		(Neu) 7.3.2.1 DINAMO™	Die Reihenfolge der zwei verschiedenen Analyseansätze wurde getauscht Aktualisierung des FPG-Modells von 24 Wochen auf 26 Wochen. Der Absatz über den Umgang mit fehlenden Daten wurde aus Abschnitt 7.5 verschoben Neue sekundäre Endpunkte hinzugefügt: Anteil der Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA _{1c} -Wert <7,0% und <6,5% erreichen Klärung der Baseline Responsevariablen	Um mit der Primäranalyse übereinzustimmen, sollten zunächst die Off-treatment Daten analysiert werden. Um den Tippfehler zu korrigieren. In Anlehnung an die Primäranalyse, in der beschrieben wurde, wie mit den fehlenden Daten innerhalb des Abschnitts umzugehen ist Neue Endpunkte wurden auf schriftliche Anfrage der FDA hinzugefügt. Zur Klärung welche Baselinevariable in dem Modell verwendet wird.
		(Neu) 7.3.2.2 DINAMO™ Mono	Beschreibt die DINAMO™ Mono Sekundäranalysen Neue sekundäre Endpunkte hinzugefügt: Anteil der Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA _{1c} -Wert <7,0% und <6,5% erreichen	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA. Neue Endpunkte wurden auf schriftliche Anfrage der FDA hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Klarstellung, dass die Referenzmethode eine Sensitivitätsmethode ist.	Zur Klärung welche Methode verwendet wird.
		7.3.3 Weitere Endpunktanalysen	Der Verweis auf die MMRM-Primäranalyse wurde entfernt. Einige Formulierungen wurden zur Klärung aktualisiert.	Um die Abschaffung der MMRM-Primäranalyse widerzuspiegeln
		7.3.4 Sensitivitätsanalysen	Ersetzung von Abschnitt 7.3.1.3 durch diesen neuen Abschnitt Beschrieben nur für DINAMO TM	Um den Inhalt des Protokolls übersichtlicher zu gestalten
		7.3.4.1 Primäre Hypothesengruppe - MMRM-Wirksamkeitsanalyse	Neue Sensitivitäts-MMRM-Wirksamkeitsanalyse für die primäre Hypothesengruppe hinzugefügt	Erstellung einer Sensitivitätsanalyse für den konfirmatorischen Test der primären Hypothesengruppe
		7.3.4.2 Sekundäre Hypothesengruppe - MMRM-Effektivitätsanalyse	Neue Sensitivitäts-MMRM-Wirksamkeitsanalyse für die sekundäre Hypothesengruppe hinzugefügt	Erstellung einer Sensitivitätsanalyse für die Tests der sekundären Hypothesengruppe
		7.3.4.3 MMRM-Wirksamkeitsanalyse	Neue Sensitivitäts-MMRM-Wirksamkeitsanalyse für den primären Endpunkt hinzugefügt	Erstellung einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des MMRM mit den Daten, die nur die On-Treatment-Werte enthalten
		7.3.4.4 Auswertungen mit weiteren Patienten Analysesets	Dieser Abschnitt ist aus einem Absatz des alten Abschnitts 7.3.1.3 hervorgegangen	Um den Inhalt des Protokolls übersichtlicher zu gestalten
		7.3.5 Subgruppenanalysen	Der Inhalt dieses Abschnitts stammt aus dem alten Abschnitt 7.3.1.4 PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatz als Hauptanalysemethode und "BMI" als neue Subgruppe hinzugefügt Beschrieben nur für DINAMO TM	Der Inhalt des Protokolls soll übersichtlicher und die Analysemethode klarer werden
		7.3.6 Sicherheitsanalyse	Die Nummer des Abschnitts wurde von 7.3.4 auf 7.3.6 geändert. Es wurden vier verschiedene Ansätze	Zur Klärung, wie die Sicherheitsanalysen durchzuführen sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			zur Darstellung der Daten zur Sicherheit hinzugefügt	
		7.5 Umgang mit fehlenden Daten	Die Beschreibung der Behandlung fehlender FPG-Daten wurde in Abschnitt 7.3.2 verschoben. Verweis auf Abschnitt 7.3.1 und Abschnitt 7.3.2 für den Umgang mit fehlenden Daten für primäre und sekundäre Endpunkte hinzugefügt	Um den Inhalt des Protokolls übersichtlicher zu gestalten
		7.6 Randomisierung	Klärung, dass die geschlechtsspezifische Obergrenze bei Visite 2 nur für DINAMO TM gilt	Um anzugeben, wo die Regel Anwendung findet
		7.7 Bestimmung des Stichprobenumfangs	Abschnitt 7.7.1 für DINAMO TM hinzugefügt (enthält den Inhalt des ursprünglichen Abschnitts 7.7) und Abschnitt 7.7.2 für DINAMO TM Mono	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		(Neu) 7.7.1 für DINAMO TM	Die Berechnung des Stichprobenumfangs für die primären MMRM-Wirksamkeitsanalysen wurde entfernt. Umnummerierung der Tabelle 7.7: 3 in Tabelle 7.7.1: 1 und der Tabelle 7.7: 4 in Tabelle 7.7.1: 2. Aktualisierte Tabelle 7.7.1:2 mit 50 Patienten und neuer Power.	Die primäre MMRM-Wirksamkeitsanalyse wird von der EMA nicht mehr verlangt. Die Nummern der Tabellen innerhalb des Abschnitts wurden neu geordnet. Der schriftlichen Aufforderung der FDA, die Zahl der Patienten auf 50 zu erhöhen, wurde zugestimmt
		(Neu) 7.7.2 für DINAMO TM Mono	Beschreibt die Bestimmung des Stichprobenumfangs für DINAMO TM Mono	Zur Berücksichtigung der PPSR von Linagliptin und Empagliflozin, abgestimmt mit der FDA
		8.6 Meilensteine der Studie	Getrennte klinische Prüfberichte für DINAMO TM und DINAMO TM Mono	Um den Studienbericht für DINAMO TM zu schreiben, sobald die Meilensteine hinsichtlich letzter Patientenvisite für DINAMO TM erreicht sind

Globale Protokolländerung 2, 28.09.2020:		
Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung
Flowchart	<p>1. Fußnote 4 aktualisiert, um Fernvisiten aufgrund außergewöhnlicher Umstände zu ermöglichen</p> <p>2. Fußnote 5 aktualisiert, um das Vorgehen bei vorzeitigem Therapieabbruch durch einen Patienten zu klären</p> <p>3. Fußnote 13 aktualisiert, um das Vorgehen bei vorzeitigem Therapieabbruch durch einen Patienten zu klären</p> <p>4. Fußnote 14 hinzugefügt, um Tests von Vitalparametern, Gewicht und lokalen Labortests aufgrund außergewöhnlicher Umstände zu ermöglichen</p> <p>5. Fußnote 15 hinzugefügt, um zu ermöglichen, dass Studienverfahren aufgrund außergewöhnlicher Umstände aus der Ferne durchgeführt werden können</p> <p>6. Fußnote 16 hinzugefügt, um den Versand von Studienmedikamenten an den Wohnort eines Patienten aufgrund außergewöhnlicher Umstände zu ermöglichen</p>	<p>1. COVID-19 Pandemie-Ausweichverfahren</p> <p>2. Klärung der Verfahren bei vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation durch einen Patienten</p> <p>3. Klärung der Vorgehensweise bei vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation durch einen Patienten</p> <p>4. COVID-19 Pandemie-Alternativprozess</p> <p>5. COVID-19 Pandemie-Alternativprozess</p> <p>6. COVID-19 Pandemie-Alternativprozess</p>
1.1 Medizinischer Hintergrund	Klarstellung, dass die Wirkstoffe aktuell als Monotherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zugelassen sind.	Aktualisiertes Arzneimittelprofil
1.2.1 Empagliflozin	Aktualisierte Anzahl der Länder mit Zulassung	Die Anzahl der Länder, welche die Verwendung von Präparaten zugelassen haben, ist gestiegen
2.1 Gründe für die Durchführung des Versuchs	Klärung der Ergebnisse von zwei Dosisfindungsstudien, mit den beiden Präparaten	Administrative Klärung
2.3 Nutzen-Risiko-Bewertung	1. Administrative Korrekturen/Aktualisierungen und zusätzliche Hinweise zum Absetzen	1. Zusätzliche Überwachung von Ketoazidosen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			von Empagliflozin in Fällen, die eine Ketoazidose begünstigen 2. Abschnitt mit dem Titel COVID-19 Pandemie hinzugefügt	2. Aufgrund der Pandemie wurde eine Bewertung durchgeführt und Maßnahmen zum Risikomanagement hinzugefügt
		3.1 Studiendesign und -plan	Hinweis zum Leitfaden bei frühzeitigem Absetzen der Behandlung hinzugefügt	Um Quellenangaben zu weiteren Leitfäden zur Verfügung zu stellen
		3.1.1.1 CEC - kardiovaskuläre Ereignisse	Streichung des Hinweises auf die Meta-Analyse	Administrative Aktualisierung
		3.3 Auswahl der Studienpopulation	Ersetzen des Wash Outs von Metformin durch ein Absetzen von Metformin	Ermöglicht ein besseres Verständnis für das Absetzen von Metformin
		3.3.2 Einschlusskriterien	1. Das Einschlusskriterium 5 wurde aktualisiert, um die T2DM-Diagnose auf 8 Wochen zu reduzieren 2. Einschlusskriterium 7A: Hinzufügung der täglichen Mindestdosis von Metformin und Verschiebung des Textes zur Metformin-Unverträglichkeit an die entsprechende Stelle 3. Das Einschlusskriterium 7B ersetzte das Wash-Out von Metformin durch das Absetzen von Metformin 4. Das Einschlusskriterium 11 wurde in das Einschlusskriterium 10 geändert	1. Ermöglicht ein Screening des Patienten für die Eignung zur Teilnahme an der Studie zu einem früheren Zeitpunkt 2. Berücksichtigung des letzten PIP-Änderungsantrags, der mit EMA/PDCO vereinbart wurde, und eine administrative Aktualisierung 3. Ermöglicht ein besseres Verständnis des Absetzens von Metformin 4. Angleichung an die Nummerierung in den eCRFs der CTP2 zur Vermeidung von Unstimmigkeiten
		3.3.4.1 Abbruch der Studienbehandlung	Zusätzliche Möglichkeit, Patienten in Ausnahmefällen aufgrund einer COVID-19-Pandemie zu ersetzen	Die Studie hat einen geringen Stichprobenumfang und diese Änderung bietet mehr Flexibilität, um bei Bedarf genügend Daten zu sammeln
		4.2.1 Sonstige Behandlungen und Notfallmaßnahmen	Administrative Klärungen	Administrative Klärungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		5.2.1 HbA _{1c} und Nüchtern-Plasmaglukose (FPG)	Die Tests können auch in einem örtlichen Labor durchgeführt werden	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		5.2.2 Körpergewicht	Die Tests können auch in einem örtlichen Labor durchgeführt werden	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		5.2.3 Systolischer/diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz (Vitalzeichen)	Der Test kann auch in einem örtlichen Labor durchgeführt werden	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		5.3.3 Laborparameter zur Sicherheit	Der Test kann auch in einem örtlichen Labor durchgeführt werden	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		5.3.6.2 Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse	Verweis auf Fax entfernt und länderspezifische Klärung des Meldeverfahrens eingefügt	Für einige Länder sind alternative Methoden der SUE-Berichts-übermittlung zulässig
		6. Untersuchungsplan	Aktualisiert, um Fernvisiten aufgrund außergewöhnlicher Umstände zu ermöglichen	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		6.2.3 Follow-Up-Periode und Studienabschluss	1. Klärung, welche Patientengruppe die FUP-Visite beendet und welcher eCRF auszufüllen ist 2. Klärung der Frage, was das Ende der Studie bedeutet und wann die EOT-Visite stattfindet	1. Administrative Klärungen 2. Administrative Klärungen
		7.1.1 DINAMO™	Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts von "Pattern Mixed Model (PMM) "Jump-to-Placebo"-Ansatz" zu "Washout"-Ansatz"	Auf Anfrage der FDA
		7.2.1.1 Primäre Hypothesengruppe	Zusätzliches Signifikanzniveau	Um mehr Informationen über die Hypothesen bereitzustellen
		7.3 Geplante Analysen	Alle angesprochenen Analysen verwenden randomisierte Behandlungen. Fehlmedikationen werden aufgelistet	Klärung der Frage, wie man mit Fehlmedikationen umgeht
		7.3.1.1.1 Analyse der primären Hypothesengruppe	Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts von "PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatz zu "Wash-Out"-Ansatz und	Auf Anfrage der FDA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Beschreibung der neuen Methode	
		7.3.1.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe	Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts von "PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatz zu "Washout"-Ansatz	Auf Anfrage der FDA
		7.3.2.1 DINAMO™	Die Analyse des Anteils der Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA _{1c} -Wert von <7,0% und <6,5% erreichen, wurde aus der Analyse des sekundären Endpunkts nach dem ersten Ansatz entfernt.	Um mit dem TSAP übereinzustimmen
		7.3.4.5 Primäre Hypothesengruppe - COVID-19-bezogene interkurrente Ereignisse (neu)	Neue zusätzliche Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt, hypothetisch für COVID-19	COVID-19 Pandemie-Auswirkungen auf die Analyse
		7.3.5 Subgruppenanalysen	1. Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts von "PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatz zu "Washout"-Ansatz 2. "BMI SDS" geändert zu "BMI z-score" 3. „Gender" in "Sex" geändert	1. Auf Anfrage der FDA 2. Aktualisierung der Bezeichnung der Variablen in das richtige Format 3. Aktualisierung der Bezeichnung der Variablen in das richtige Format
		7.3.6 Analysen zur Sicherheit	In der Analyse zur Sicherheit werden klar randomisierte Behandlungen verwendet	Um zu klären, ob randomisierte Behandlungen für die Analysen zur Sicherheit verwendet werden
		7.3.7 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen	Zusätzliche Population TS für die PK-Analyse und weitere Informationen werden im TSAP enthalten sein	Klärung der für die PK-Analyse zu verwendenden Population und des Ortes für weitere Informationen
		7.7.1 DINAMO™	Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts von "PMM "Jump-to-Placebo"-Ansatz zu "Washout"-Ansatz	Auf Anfrage der FDA
		8.3.2 Direkter Zugang zu Quelldaten und Dokumenten	Neuer Absatz hinzugefügt: Die Verifizierung von Daten aus der Ferne (in Ausnahmefällen bei eingeschränkten Vor-Ort-Visiten aufgrund der	COVID-19 Pandemiemitigation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
			COVID-19-Pandemie, wenn eine solche Entscheidung zentral für eine Prüfung getroffen wurde) muss zunächst mit dem Sponsor besprochen werden, bevor sie umgesetzt wird, um die Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften sicherzustellen																			
		8.6 Meilensteine der Studie	Streichung des Hinweises auf die Einreichung des Abschlussberichts für die EU-Datenbank	Administrative Aktualisierung																		
<u>Globale Protokolländerung 3, 14.12.2020:</u>																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="579 831 847 891">Geänderter Abschnitt</th> <th data-bbox="847 831 1139 891">Beschreibung der Änderung</th> <th data-bbox="1139 831 1362 891">Begründung der Änderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="579 891 847 1420">Flowchart</td> <td data-bbox="847 891 1139 1420">Fußnote * aktualisiert, um zu ermöglichen, dass die erneute Zustimmung aufgrund außergewöhnlicher Umstände aus der Ferne erfolgen kann. Klarstellung, dass die erste informierte Zustimmung und das Einverständnis bei Visite 1A in der Klinik erfolgen muss, da Visite 1A aufgrund außergewöhnlicher Umstände nicht aus der Ferne durchgeführt werden kann</td> <td data-bbox="1139 891 1362 1420">COVID-19 Pandemie-Alternativprozess</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1420 847 1581">1.1 Medizinischer Hintergrund</td> <td data-bbox="847 1420 1139 1581">Dokumentenummer in der Empagliflozin- und Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert</td> <td data-bbox="1139 1420 1362 1581">Administrative Aktualisierung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1581 847 1711">1.2.1 Empagliflozin</td> <td data-bbox="847 1581 1139 1711">Dokumentenummer in der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre aktualisiert</td> <td data-bbox="1139 1581 1362 1711">Administrative Aktualisierung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1711 847 1841">1.2.2 Linagliptin</td> <td data-bbox="847 1711 1139 1841">Dokumentenummer in der Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert</td> <td data-bbox="1139 1711 1362 1841">Administrative Aktualisierung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1841 847 1993">3.3.1 Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie</td> <td data-bbox="847 1841 1139 1993">Änderung der Zeitspanne bis zur Diagnose von T2DM von 12 auf 8 Wochen, um sie an das Einschlusskriterium 5</td> <td data-bbox="1139 1841 1362 1993">Angleichung der Zeit bis zur Diagnose von T2DM in allen relevanten</td> </tr> </tbody> </table>					Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung	Flowchart	Fußnote * aktualisiert, um zu ermöglichen, dass die erneute Zustimmung aufgrund außergewöhnlicher Umstände aus der Ferne erfolgen kann. Klarstellung, dass die erste informierte Zustimmung und das Einverständnis bei Visite 1A in der Klinik erfolgen muss, da Visite 1A aufgrund außergewöhnlicher Umstände nicht aus der Ferne durchgeführt werden kann	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess	1.1 Medizinischer Hintergrund	Dokumentenummer in der Empagliflozin- und Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung	1.2.1 Empagliflozin	Dokumentenummer in der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung	1.2.2 Linagliptin	Dokumentenummer in der Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung	3.3.1 Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie	Änderung der Zeitspanne bis zur Diagnose von T2DM von 12 auf 8 Wochen, um sie an das Einschlusskriterium 5	Angleichung der Zeit bis zur Diagnose von T2DM in allen relevanten
Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung																				
Flowchart	Fußnote * aktualisiert, um zu ermöglichen, dass die erneute Zustimmung aufgrund außergewöhnlicher Umstände aus der Ferne erfolgen kann. Klarstellung, dass die erste informierte Zustimmung und das Einverständnis bei Visite 1A in der Klinik erfolgen muss, da Visite 1A aufgrund außergewöhnlicher Umstände nicht aus der Ferne durchgeführt werden kann	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess																				
1.1 Medizinischer Hintergrund	Dokumentenummer in der Empagliflozin- und Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung																				
1.2.1 Empagliflozin	Dokumentenummer in der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung																				
1.2.2 Linagliptin	Dokumentenummer in der Linagliptin-Prüfarztbroschüre aktualisiert	Administrative Aktualisierung																				
3.3.1 Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie	Änderung der Zeitspanne bis zur Diagnose von T2DM von 12 auf 8 Wochen, um sie an das Einschlusskriterium 5	Angleichung der Zeit bis zur Diagnose von T2DM in allen relevanten																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			anzupassen, die in der CTP4 aktualisiert wurden	Abschnitten des Protokolls. Durch die Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose können die Patienten früher für eine Studienteilnahme in Betracht gezogen werden
		5.3.3 Laborparameter zur Sicherheit	1. Im Falle eines positiven Urin-Schwangerschaftstests kann in Ausnahmefällen ein Serum-Schwangerschaftstest in einem örtlichen Labor durchgeführt werden 2. Aktualisierung der Belegnummer für die Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	1. COVID-19 Pandemie-Alternativprozess 2. Administrative Aktualisierung
		6.2.2 Behandlungszeitraum/-zeiträume	Zusätzlicher Text zu den Re-Randomisierungs-Visiten 4B und 5 hinzugefügt, um zu bestätigen, dass die Patienten die Studienmedikamente am selben Tag einnehmen	Übereinstimmung mit der Anleitung, die bei der ersten Randomisierung gegeben wurde
		8.1 Studien-genehmigung, Patienteninformation, Einverständniserklärung	Zusätzlicher Text hinzugefügt, um zu ermöglichen, dass die erneute Zustimmung aufgrund außergewöhnlicher Umstände aus der Ferne erfolgen kann. Klarstellung, dass die initiale Einverständniserklärung und das Einverständnis bei Visite 1A in der Klinik erfolgen muss, da Visite 1A aufgrund außergewöhnlicher Umstände nicht aus der Ferne durchgeführt werden kann	COVID-19 Pandemie-Alternativprozess
		9.2 Unveröffentlichte Referenzen	Aktualisierung der Dokumentennummer für die Empagliflozin- und Linagliptin-Prüfarztbroschüre	Administrative Aktualisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		<u>Globale Protokolländerung 4, 14.07.2021 (nur FDA):</u>		
		Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung
		1.1 Medizinischer Hintergrund	Aktualisierung der Dokumentennummer für die Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Aktualisierung
		1.2.1 Empagliflozin	Aktualisierung der Dokumentennummer für die Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Aktualisierung
		2.1 Gründe für die Durchführung der Studie	Aufhebung des Absetzens von Metformin für mindestens 12 Wochen, Hinzufügung des Absetzens von Insulin in DINAMO™ Mono	Repräsentativ für die Handlungen des Arztes, wenn Metformin abgesetzt wird vs. wenn 12 Wochen bis zum Start einer neuen antidiabetischen Therapie gewartet wird; Klärung der Maßnahmen bei Patienten, die Insulin erhalten
		3.1.1 Administrative Struktur der Studie	Ersetzung des „Trial Clinical Monitor“ durch den „Clinical Trial Leader“, Ersetzung des „Local Clinical Monitor“ durch den „Clinical Trial Manager“	Administrative Aktualisierung
		3.3 Auswahl der Studienpopulation	1. Änderung des Zeitraums zwischen den Re-Screening Visiten von 12 auf 8 Wochen 2. Aufhebung des Ermessens des Prüfarztes, Metformin abzusetzen und in 12 Wochen erneut zu testen 3. Aufhebung des Absetzens von Metformin für mindestens 12 Wochen, Hinzufügung des Absetzens von Insulin in DINAMO™ Mono	1. Ermöglicht Patienten ein früheres Re-Screening 2. Repräsentativ für die Handlungen des Arztes, um die Versorgungsrealität abzubilden, wenn Metformin abgesetzt wird vs. wenn 12 Wochen gewartet wird, um erneut zu testen und eine andere antidiabetische Therapie zu beginnen 3. Repräsentativ für die Handlungen des Arztes, um die Versorgungsrealität abzubilden, wenn Metformin abgesetzt wird vs. wenn 12 Wochen gewartet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				wird, um eine andere antidiabetische Therapie zu beginnen und Klärung der Maßnahmen bei Patienten, die Insulin erhalten
		3.3.1 Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie	Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose von T2DM auf 8 Wochen bei DINAMO™ Mono-Patienten	Ermöglicht eine frühere Aufnahme neu diagnostizierter Patienten und entspricht den pädiatrischen Leitlinien für den Beginn einer antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Wartezeit von 8 Wochen, um eine stabile Blutzuckereinstellung mit Diät und Bewegung zu erreichen
		3.3.2 Einschlusskriterien	5. Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose von T2DM um 8 Wochen bei DINAMO™ Mono-Patienten 7b. Streichung des Absetzens von Metformin für mindestens 12 Wochen, Hinzufügen von Metformin-Unverträglichkeit und Absetzen des Insulins nach Ermessen des Prüfarztes bei DINAMO™ Mono 9. Hinzufügung der SI-Einheiten des c-Peptid-Laborwerts	1. Ermöglicht eine frühere Aufnahme neu diagnostizierter Patienten und entspricht den pädiatrischen Leitlinien für den Beginn einer antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Wartezeit von 8 Wochen, um eine stabile Blutzuckereinstellung mit Diät und Bewegung zu erreichen 2. Repräsentativ für die Handlungen des Arztes, wenn Metformin abgesetzt wird vs. wenn 12 Wochen gewartet wird, um eine andere antidiabetische Therapie zu beginnen und Klärung der Maßnahmen bei Patienten, die Insulin erhalten 3. Bereitstellung von konventionellen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				SI-Zentral-laboreinheiten für Prüfer zur Bewertung der Zulassungskriterien
		4.1.5.1 Verblindung	Klärung des Zugangs zur Verblindung von Bioanalysten für beide Studien	Klärung des Zugangs zur Verblindung von Bioanalysten für beide Studien
		5.2.1 HbA _{1c} und Nüchternplasmaglukose	Wenn ein zentral analysierter, NGSP-zertifizierter Hämoglobin-A _{1c} -Test nicht zur Verfügung steht (z. B. wegen der COVID-19-Pandemie), kann ein HbA _{1c} -Test in einem lokalen Labor durchgeführt werden	Von der FDA in CTP4 geforderte Klarstellung
		5.3.3 Laborparameter zur Sicherheit	Aktualisierung der Dokumentennummer für die Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen
		5.3.5.1 Größe und Body Mass Index (BMI)	Dem SDS wurde "z. B. z-score" hinzugefügt	Administrative Aktualisierung zur Angleichung an den TSAP
		5.3.5.2 Selbstkontrolle des Blutzuckers	Hinzufügung eines Geräts zur kontinuierlichen Glukosemessung als Alternative zu Blutzuckermessungen	Patienten mit einem CGM-Gerät müssen nicht zusätzlich das SBGM-Gerät verwenden
		6.2.2 Behandlungszeitraum/-zeiträume	Hinzufügung CGM	Eine alternative Methode zur Messung der Blutzuckerkonzentration
		7.3 Geplante Analysen	Neuen Absatz hinzugefügt, um die Art der HbA _{1c} -Werte zu beschreiben, die in den Analysen verwendet wird	Von der FDA in CTP4 geforderte Klarstellung
		7.3.1.1.1 Analyse der primären Hypothesengruppe	Tabelle 7.3.1.1.1: 1 Aktualisierung der Fußnote 4 von "Jeder Fall, in dem ein Patient die Behandlung dauerhaft abbricht oder wechselt (ausgenommen eine Änderung der Empagliflozin-Dosis und ausgenommen der Beginn einer Notfallmedikation), führt dazu, dass alle zukünftigen Messungen	Klarstellung, welche off-treatment Daten in die Analyse einbezogen werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			als off-treatment betrachtet werden" zu "Fehlende post-treatment-Daten nach dauerhaftem Behandlungsabbruch".	
		7.3.1.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe	Aktualisierung von "Das ANCOVA-Modell verwendet eine Gewichtungsvariable mit einem Wert von 0 für diejenigen Patienten, die nicht zum jeweiligen Hypothesentest gehören; einen Wert von 2 für re-randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Hypothesentest gehören, und einen Wert von 1 für alle anderen Patienten." zu "Die für jede Hypothese durchgeführten ANCOVA-Modelle verwenden eine Gewichtungsvariable mit einem Wert von 2 für re-randomisierte Patienten und einen Wert von 1 für alle anderen Patienten für den jeweiligen Hypothesentest."	Zur Klärung des ANCOVA-Modell für die sekundäre Hypothesengruppe
		7.3.4 Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt	Neuer Abschnitt 7.3.4.6 Primäre Hypothesengruppe - HbA _{1c} -Werte von nicht NGSP-zertifizierten Labors	Um zu prüfen, ob die Verwendung von nicht NGSP-zertifizierten HbA _{1c} -Werten die Analysen beeinflusst
		8.1 Studien-genehmigung, Patienteninformation, Einwilligungserklärung	Geänderte Abkürzung von CML in CTM	Administrative Änderungen
		9.2 Unveröffentlichte Referenzen	Aktualisierung der Dokumentennummer für die Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Aktualisierung
<u>Globale Protokolländerung 5, 28.09.2021:</u>				
		Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung
		5.3.5.2 Blutzucker-selbstkontrolle	Hinzufügung von "Zur Vermeidung zusätzlicher Fingerstiche für die Blutzuckermessung".	Klarstellung, dass Probanden mit einem CGM-Gerät auf ein zusätzliches SBGM verzichten können, um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																	
				zusätzliche Blutzuckerstiche bei der Messung zu vermeiden als Reaktion auf die Rückmeldungen der FDA															
		7.3.1.1.2 Analyse der sekundären Hypothesengruppe	Text ersetzt durch "Das ANCOVA-Modell verwendet eine Gewichtungvariable mit einem Wert von 0 für diejenigen Patienten, die nicht zum jeweiligen Hypothesentest gehören; einen Wert von 2 für die re-randomisierten Patienten, die zum jeweiligen Hypothesentest gehören, und einen Wert von 1 für alle anderen."	Rückkehr zum ursprünglichen Text und Ablehnung der vorgeschlagenen Änderungen in der globalen Änderung 4 auf der Grundlage der Rückmeldungen der FDA															
		11.4 Globale Änderung 4	Hinzufügung "Nur an FDA gesendet"	Es wird klargestellt, dass diese Änderung der FDA nur zur ersten Rückmeldung vor der Umsetzung in allen Ländern übermittelt wurde, da DINAMO Mono eine schriftliche Anfrage der FDA war															
<u>Globale Protokolländerung 6, 23.05.2022 (Finale Version):</u>																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 1317 863 1391">Geänderter Abschnitt</th> <th data-bbox="863 1317 1129 1391">Beschreibung der Änderung</th> <th data-bbox="1129 1317 1391 1391">Begründung der Änderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 1391 863 1464">Flowchart</td> <td data-bbox="863 1391 1129 1464">"r" von rPK-Blutentnahme entfernt</td> <td data-bbox="1129 1391 1391 1464">Administrative Änderungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1464 863 1561">1.1 Medizinischer Hintergrund</td> <td data-bbox="863 1464 1129 1561">Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre</td> <td data-bbox="1129 1464 1391 1561">Administrative Änderungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1561 863 1657">1.2.1 Empagliflozin</td> <td data-bbox="863 1561 1129 1657">Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre</td> <td data-bbox="1129 1561 1391 1657">Administrative Änderungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1657 863 1908">2.3 Nutzen - Risikobewertung</td> <td data-bbox="863 1657 1129 1908">Klärung der Frage, ob es bei Covid-Behandlungen keine Wechselwirkungen zwischen Medikamenten gibt, auf Grundlage der Zulassungstexte.</td> <td data-bbox="1129 1657 1391 1908">Administrative Änderungen</td> </tr> </tbody> </table>					Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung	Flowchart	"r" von rPK-Blutentnahme entfernt	Administrative Änderungen	1.1 Medizinischer Hintergrund	Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen	1.2.1 Empagliflozin	Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen	2.3 Nutzen - Risikobewertung	Klärung der Frage, ob es bei Covid-Behandlungen keine Wechselwirkungen zwischen Medikamenten gibt, auf Grundlage der Zulassungstexte.	Administrative Änderungen
Geänderter Abschnitt	Beschreibung der Änderung	Begründung der Änderung																	
Flowchart	"r" von rPK-Blutentnahme entfernt	Administrative Änderungen																	
1.1 Medizinischer Hintergrund	Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen																	
1.2.1 Empagliflozin	Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen																	
2.3 Nutzen - Risikobewertung	Klärung der Frage, ob es bei Covid-Behandlungen keine Wechselwirkungen zwischen Medikamenten gibt, auf Grundlage der Zulassungstexte.	Administrative Änderungen																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		3.1 Studienplan	(1) Reduzierter Stichprobenumfang bei DINAMO™ Mono (2) Abbildung 3.1:1 und 3.1:2 reduzierter Stichprobenumfang bei DINAMO™ Mono	Entscheidung des Sponsors, die Aufnahme neuer Patienten im April 2022 zu stoppen; die Ansicht der FDA über den Wert pädiatrischer Monotherapie-Studien hat sich mit den sich entwickelnden Behandlungsstandards geändert
		3.3 Auswahl der Studienpopulation	Reduzierter Stichprobenumfang bei DINAMO™ Mono	Entscheidung des Sponsors, die Aufnahme neuer Patienten im April 2022 zu stoppen; die Ansicht der FDA über den Wert pädiatrischer Monotherapie-Studien hat sich mit den sich entwickelnden Behandlungsstandards geändert
		5.1.3.2. Weiterer Endpunkt zur Bewertung der Sicherheit	Hinzufügen von Knochenbrüchen als zusätzliches Sicherheitsthema	Die Analyse von Knochenbrüchen ist Teil der Sicherheitsanalyse
		5.3.3 Laborparameter zur Sicherheit	Aktualisierte Nummer der Empagliflozin-Prüfarztbroschüre	Administrative Änderungen
		5.3.6.1 Definitionen von UE	Hinzufügen von Knochenbrüchen als zusätzliches Sicherheitsthema	Die Analyse von Knochenbrüchen ist Teil der Sicherheitsanalyse
		7.3.2.2 DINAMO™ Mono	Neunummerierung des Links zu den Abschnittsüberschriften	Administrative Änderungen
		7.3.4 Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt (nur für DINAMO)	Entfernung von „nur DINAMO“ in der Abschnittsüberschrift	Es wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt in DINAMO™ Mono
		7.3.4.1 DINAMO™ (neu)	Neue Abschnittsüberschrift hinzugefügt speziell für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.1.1 Primäre Hypothesengruppe - MMRM-Effektivitätsanalyse	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		7.3.4.1.2 Sekundäre Hypothesengruppe - MMRM-Effektivitätsanalyse	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.1.3 MMRM-Wirksamkeitsanalyse	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.1.4 Auswertungen mit weiteren Patienten-Analysesets	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.1.5 Primäre Hypothesengruppe - COVID-19-bezogene interkurrente Ereignisse	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.1.6 Primäre Hypothesengruppen – HbA _{1c} -Werte nicht NGSP-zertifizierter Laboratorien	Neunummerierung der Abschnittsüberschriften für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.2 DINAMO™ Mono (neu)	Neue Abschnittsüberschrift hinzugefügt speziell für DINAMO™	Administrative Änderungen
		7.3.4.2.1 Primäranalyse mit DINAMO-berechtigten Patienten (neu)	Beschreibung der DINAMO™ Mono-Sensitivitätsanalyse	Einschluss von DINAMO™-Patienten ohne Hintergrundtherapie in der DINAMO™ Mono Sensitivitätsanalyse
		7.7.2 DINAMO™ Mono	(1) Alter Text: "Die Mindeststichprobengröße von 12 Patienten pro Gruppe wurde gewählt ... " zu neuem Text "Die anfängliche Mindeststichprobengröße von 12 Patienten pro Gruppe wurde gewählt ..." (2) "N pro Gruppe = 6" im Text der Tabelle 7.7.2:2 hinzugefügt (3) Erklärung für den vorzeitigen Abbruch der Patientenrekrutierung bei DINAMO™ Mono hinzugefügt	Entscheidung des Sponsors, die Aufnahme neuer Patienten im April 2022 zu stoppen; die Ansicht der FDA über den Wert pädiatrischer Monotherapiestudien hat sich mit den sich entwickelnden Behandlungsstandards geändert
		8.6 Meilensteine der Studie	Der Hinweis auf die Möglichkeit, dass	Administrative Änderungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Patienten von DINAMO™ und DINAMO™ Mono zur gleichen Zeit die Studie beenden, wurde entfernt	
		9.2 Unveröffentlichte Referenzen	Aktualisierte Prüfarztbroschüre für Empagliflozin und Dokumentennummern für BI 10773 und Linagliptin (Nutzen-Risiko)	Administrative Änderung aufgrund von aktualisierten Dokumenten-versionen
4	Probanden / Patienten			
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Hauptdiagnose für eine Studienteilnahme:</u></p> <p>Nur Patienten im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, welche die nachfolgenden Kriterien zur Visite 1A erfüllten, wurden hinsichtlich der Eignung zur Teilnahme an der Studie gescreent:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DINAMO™: Patienten mit dokumentierten T2DM für mindestens acht Wochen 2. DINAMO™ Mono: Patienten mit bestätigtem T2DM <p>Der Einschluss in die Studie erfolgte auf Grundlage einer vollständigen Anamnese einschließlich körperlicher Untersuchung, Vitalparameter, 12-Kanal EKG und laborklinischer Tests.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 2) 2. Männlich oder weiblich 3. Frauen im gebärfähigen Alter mussten bereit und in der Lage sein, hochwirksame Verhütungsmethoden nach ICH M3 (R2) anzuwenden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr führen. Eine Liste von Verhütungsmethoden, die diese Kriterien erfüllen, war in der Patienteninformation enthalten. 4. Unterzeichnete und schriftlich datierte Einverständniserklärung der Eltern (oder des gesetzlichen Vormunds) des Patienten sowie Einwilligung des Patienten, in Übereinstimmung mit der ICH-GCP und der lokalen Gesetzgebung vor Zulassung zur Studienteilnahme (die Einverständniserklärung wurde je nach Alter, Reife, Kompetenz und Fähigkeit des Patienten eingeholt) 5. Dokumentierte Diagnose eines T2DM zu Visite 1A <ol style="list-style-type: none"> a. DINAMO™: Dokumentierter T2DM für mindestens acht Wochen zu Visite 1A b. DINAMO™ Mono: Bestätigung eines T2DM zu Visite 1A 6. Unzureichende Blutzuckerkontrolle, bestimmt durch das Zentrallabor zu Visite 1A <ol style="list-style-type: none"> a. DINAMO™: HbA_{1c} ≥6,5% und ≤10,5% b. DINAMO™ Mono: HbA_{1c} ≥6,5% und ≤9,0% 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. DINAMO™: Patienten behandelt mit <ul style="list-style-type: none"> i. Diät und Bewegung plus Metformin mit mindestens 1.000 mg/Tag (oder bis zur maximal tolerierten Dosis) mit einer stabilen Dosis seit acht Wochen vor Visite 2 oder bei Intoleranz gegenüber Metformin (definiert als Patienten, die für mindestens eine Woche eine Metformin-Therapie erhielten und diese aufgrund Metformin-assoziiertes Nebenwirkungen, nach Ansicht des Prüfarztes, abbrechen mussten) UND/ODER ii. Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen basal oder MDI-Insulin-Therapie, definiert als durchschnittliche Schwankung der Dosis des Basalinsulins um $\leq 0,1$ IE/kg, für acht Wochen vor Visite 2 b. DINAMO™ Mono <ul style="list-style-type: none"> i. Arzneimittel-naïve Patienten oder Patienten nicht in Behandlung (einschließlich Abbruch der Metformintherapie aufgrund von Intoleranz [oder vorangegangener Abbruch aufgrund anderer Ursachen] und/oder Abbruch der Insulintherapie [Insulin durfte acht Wochen oder weniger angewendet werden] nach Ermessen des Prüfarztes) vor oder zu Visite 1A <p>8. BMI ≥ 85. Perzentil nach Alter und Geschlecht gemäß WHO Referenz zu Visite 1B</p> <p>9. Nicht-nüchtern Serum C-Peptid Level $\geq 0,6$ ng/ml oder $\geq 0,1999$ nmol/l bestimmt durch das Zentrallabor zu Visite 1A</p> <p>10. Compliance der Einnahme des Studienmedikation musste zwischen 75% und 125% während der unverblindeten Placebo Run-In-Phase sein</p> <p>11. Negativ hinsichtlich Inselzell Auto-Antikörper (IA-2) und Glutamat-Decarboxylase (GAD) Auto-Antikörper bestimmt durch das Zentrallabor zu Visite 1A</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Jegliche Vorgeschichte akuter metabolischer Dekompensation wie diabetische Ketoazidose innerhalb von acht Wochen vor Visite 1A und bis zur Randomisierung (milde bis moderate Polyurie zum Zeitpunkt der Randomisierung waren gestattet) 2. Diagnose eines monogenetischen Diabetes (z. B. MODY) 3. Pankreatitis in der Anamnese 4. Diagnose einer metabolischen Knochenerkrankung 5. Gastrointestinale Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes zu einer Beeinträchtigung der Absorption der Studienmedikation führen könnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Sekundäre Adipositas als Teil eines Syndroms (z. B. Prader-Willi-Syndrom) 7. Jegliche antidiabetische Medikation (mit Ausnahme von Metformin- und/oder Insulin-Hintergrundtherapie für DINAMO™) innerhalb von acht Wochen vor Visite 1A und bis Visite 2 8. Medikamentöse Behandlung zur Gewichtsreduktion (einschließlich Medikamente gegen Adipositas) innerhalb von drei Monaten vor Visite 1A und bis Visite 2 9. Gewichtsreduzierende Operation in der Anamnese oder aktuell auf einer strengen Diät zu Visite 1A oder bis Visite 2 10. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für >1 Woche innerhalb von vier Wochen vor Visite 1A und bis zu Visite 2. Die Anwendung inhalativer oder topischer Kortikosteroide (z. B. für Asthma/COPD) war gestattet 11. Dosisänderung der Schilddrüsenhormontherapie innerhalb von sechs Wochen vor Visite 1A oder geplante Änderung oder Einleitung einer solchen Therapie vor Visite 2 12. Bekannte Hypersensitivität oder Allergie auf die Studienmedikation und dessen Hilfsstoffe 13. Beeinträchtigte Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² (gemäß Zappitelli Formel) bestimmt durch das Zentrallabor zu Visite 1A 14. Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert als Serumlevel ≥ 3 ULN [upper limit of normal] von entweder Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase oder Alkalischer Phosphatase, zu Visite 1A bestimmt durch das Zentrallabor zu Visite 1A 15. Belonephobie in der Anamnese 16. Jegliche dokumentierte oder vermutete Malignität oder Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Visite 1A, außer entsprechend behandeltes Basalzellkarzinom der Haut oder in situ Karzinom des Zervix uteri 17. Blutdyskrasien oder jegliche andere Erkrankungen, die eine Hämolyse oder instabile roten Blutkörperchen verursachen (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) 18. Jeder andere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustand oder Laboranomalien welche, nach Ansicht des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an der Studie gefährdet hätten oder das Ergebnis der Studien beeinflussen würde 19. Medizinische Kontraindikationen für Metformin gemäß lokaler Fachinformation (für Patienten mit einer Metformin Hintergrundtherapie) 20. Patienten welche, nach Ansicht des Prüfarztes, nicht selbst oder durch die Hilfe der Eltern oder des gesetzlichen Vormunds in der Lage sind, die Studienanforderungen zu verstehen und befolgen 21. Vorangegangene Randomisierung in dieser Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22. Aktuell in einer anderen Studie (Arzneimittel oder Medizintechnik) eingeschlossen, oder weniger als 30 Tage nach Beendigung derartiger Studien oder Einnahme von Prüfpräparaten</p> <p>23. Chronischer Alkohol oder Drogenabusus innerhalb von drei Monaten vor Visite 1A oder jeglicher anderer Zustand der, nach Ansicht des Prüfarztes, den Patienten zu einem unzuverlässigen Studienteilnehmer macht oder es unwahrscheinlich macht, dass dieser die Studie abschließt</p> <p>24. Weibliche Patienten, die schwanger sind, stillen oder planen während der Studie schwanger zu werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multinationale Studie mit 78 Zentren in folgenden 13 Ländern:</p> <p><u>Nordamerika</u> USA, Kanada</p> <p><u>Südamerika</u> Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko</p> <p><u>Europa</u> Deutschland, Israel, Russland, Vereinigtes Königreich</p> <p><u>Asien</u> China, Südkorea, Thailand</p> <p>Die Organisation der Studie in den teilnehmenden Ländern wird gemäß den geltenden Vorschriften und internen SOP von den jeweiligen lokalen oder regionalen BI-Organisationen (Operation Unit, OPU) durchgeführt, oder durch ein Auftragsforschungsinstitut (Clinical Research Organisation, CRO) durchgeführt, mit welchem die Zuständigkeiten und Aufgaben vereinbart und ein schriftlicher Vertrag vor Beginn der klinischen Prüfungen eingereicht wurde.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Bereitstellung der Studienmedikation erfolgte durch BI. Metformin und Insulin, als Teil der Hintergrundtherapie, sowie die Notfallmedikamente waren nicht Teil der Versorgung im Rahmen der klinischen Studie und wurden daher nicht bereitgestellt.</p> <p>Dosierung und Verabreichung</p> <p>Alle zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden mittels IRT zu Visite 1B der unverblindeten Placebo Run-In-Phase zugeordnet. In dieser Phase erhielten die Patienten drei Tabletten Placebo (je eine identisch aussehende Tablette zu Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg) zur täglichen Einnahme am Morgen.</p> <p>Patienten, die für eine Randomisierung in Frage kamen, wurden mittels IRT in einen der drei Arme randomisiert (Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg oder Placebo).</p> <p>Während der Visite 2 wurden die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten im Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Arme gemäß Randomisierungsplan randomisiert. Die Patienten erhielten entweder Linagliptin (5 mg, Filmtablette), Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Placebo (Filmtablette) einmal täglich zur oralen Einnahme (bis zu 52 Wochen).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Dispensierung der Studienmedikation begann zu Visite 2 für die Randomisierungsphase und erfolgte im Doppelblind- und Doppel-Dummy-Verfahren.</p> <p>Zu Visite 4b erfolgte eine Re-Randomisierung von Patienten des Empagliflozin-Arms, welche den HbA_{1c}-Zielwert <7% zu Woche 12 nicht erreichten. Diese wurden im Verhältnis 1:1 re-randomisiert und erhielten entweder Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Empagliflozin (25 mg, Filmtablette).</p> <p>Zu Visite 5 erfolgte eine Re-Randomisierung von Patienten des Placebo-Arms. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Linagliptin (5 mg, Filmtablette), Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Empagliflozin (25 mg, Filmtablette).</p> <p>Zur Sicherstellung der doppelten Verblindung mussten die Prüfarzte zu Woche 14 (Visite 4b) und zu Woche 26 (Visite 5) IRT-Anrufe bei allen Patienten durchführen.</p> <p>Einschränkungen hinsichtlich der Begleittherapien</p> <p>Mit Ausnahme von Metformin und Insulin, die als Hintergrundtherapie eingesetzt wurden, durften während der Studie keine anderen Antidiabetika eingesetzt werden, es sei denn, eine Notfallmedikation war erforderlich. Insulin war als Notfallmedikation erlaubt (siehe Protokoll Abschnitt 4.2.1).</p> <p>Zusätzlich waren Medikamente zur Gewichtsreduktion und die Langzeitanwendung systemischer Kortikosteroide aufgrund ihres Einflusses auf den Glukosemetabolismus untersagt. Die Therapie mit nicht-systemischen Kortikosteroiden (inhalativ oder lokal) war gestattet.</p> <p>Des Weiteren sollte bei Patienten unter Schilddrüsenhormontherapie jegliche Änderung der Dosis vermieden werden. Sofern eine solche Dosisänderung aufgetreten ist, sollte diese im eCRF an entsprechender Stelle dokumentiert werden.</p> <p>Einschränkungen hinsichtlich Diät und Bewegung</p> <p>Alle Patienten und ihre Familien müssen zu einer Ernährungsumstellung ermutigt werden, die mit den Empfehlungen für eine gesunde Ernährung übereinstimmt, einschließlich Beratung zur Gewichtsreduzierung, zur Verringerung der Aufnahme von Kohlenhydraten und gesättigten Fettsäuren, zur Erhöhung der Ballaststoffzufuhr und zur Steigerung der körperlichen Aktivität sowie zur Verringerung sitzender Tätigkeiten.</p> <p>Rauchen war weder vor noch während der Visiten erlaubt (ab Beginn des nächtlichen Fastens, das den Visiten vorausging). Innerhalb von 2 Tagen vor jeder Visite sollte jeglicher Alkoholkonsum vermieden werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p>Zielkriterien</p> <p>DINAMO™</p> <p><i>primärer Endpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Werts (%) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>sekundäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Nüchtern glukose (mg/dl) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des Körpergewichts (kg) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <6,5% nach 26 Wochen • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <7,0% nach 26 Wochen <p>DINAMO™ Mono (siehe Protokoll).</p> <p><i>Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit</i></p> <p>Die nachfolgenden weiteren explorativen Endpunkte zur Wirksamkeit betrafen beide Studien (DINAMO™ und DINAMO™ Mono):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Werts (%) nach 12 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der Nüchtern glukose (mg/dl) nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des Körpergewichts (kg) nach 12 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) nach 12 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) nach 12 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <6,5% nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <7,0% nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert-Reduktion um >0,5% (absolut) nach 26 und 52 Wochen • Anteil der Patienten mit Einleitung einer glykämischen Notfalltherapie bis zu 26 Wochen (einschließlich Visite zur Woche 26) und 52 Wochen (einschließlich Visite zu Woche 52) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anwendung einer glykämischen Notfalltherapie war in der Studie DINAMO™ definiert als <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche neue antidiabetische Therapie nach der ersten Dosis der Studienmedikation ▪ jegliche tägliche Dosissteigerung des Basalinsulins von mehr als 0,1 IE/kg über der zu Studienbeginn verschriebenen Dosis für mehr als 21 aufeinanderfolgende Tage ○ Die Anwendung einer glykämischen Notfalltherapie war in der Studie DINAMO™ Mono definiert als <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeglicher Gebrauch einer anderen antidiabetischen Therapie als der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Nüchtern Serum C-Peptid nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) (mg/g Krea) nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR [ml/min/1,73 m²]), berechnet nach der Formel von Zappitelli et al., nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Nur für DINAMO™: Änderung des HbA_{1c}-Werts (%) von Woche 12 bis Woche 26 bei Patienten, die einer Behandlung mit Empagliflozin 10 mg zugeordnet waren und die zu Woche 12 ihr Blutzuckerziel (HbA_{1c}-Wert <7%) nicht erreicht haben <p><i>Weitere Endpunkte zur Sicherheit</i></p> <p>Die nachfolgenden weiteren Endpunkte zur Sicherheit betrafen beide Studien (DINAMO™ und DINAMO™ Mono):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) nach 26 und 52 Wochen, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, angioödem-artige Ereignisse und Anaphylaxie (ein identifiziertes Risiko bei DPP-4-Inhibitoren) ▪ Hautläsionen wie exfoliative Dermatitis, Hautnekrosen oder bullöse Dermatitis (ein potenzielles Risiko bei DPP-4-Inhibitoren) ▪ Pankreatitis (ein identifiziertes Risiko bei DPP-4-Inhibitoren) ▪ Pankreaskarzinom (ein potenzielles Risiko bei DPP-4-Inhibitoren) ▪ Leberschädigung (von potenziellem Interesse bei jeglichen Prüfpräparaten) ▪ Abnahme der Nierenfunktion (von potenziellem Interesse bei jeglichen Prüfpräparaten) ▪ Diabetische Ketoazidose (DKA) (ein identifiziertes Risiko bei SGLT-2-Inhibitoren) ▪ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen (ein potenzielles Risiko bei SGLT-2-Inhibitoren) ○ Genitalinfektionen ○ Knochenbrüche ○ Harnwegsinfektionen ○ Akute Pyelonephritis oder Urosepsis ○ Arthralgie ○ Bullöses Pemphigoid ○ UE im Zusammenhang mit einem verringerten intravaskulären Volumen ○ Ketonmessungen, die als UE berichtet werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit berichteter Hypoglykämie nach 26 und 52 Wochen • Vitalparameter und Herzfrequenz (Schläge pro Minute) nach 26 und 52 Wochen • Änderung des Tanner-Stadiums nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der Serum-Elektrolyte, Hämatologie, Biochemie, Lipiden, IGF-1 und IGF-BP3 sowie Marker des Mineral- und Knochenstoffwechsels nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der Körpergröße (cm) und des BMI (kg/m²) nach 26 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn • Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) nach 26 und 52 Wochen <p><i>Weitere Endpunkte zur Pharmakokinetik</i></p> <p>Die nachfolgenden weiteren Endpunkte zur Pharmakokinetik betrafen beide Studien (DINAMO™ und DINAMO™ Mono):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration von Empagliflozin und Linagliptin vor der Einnahme sowie 1,5 h nach der Einnahme nach 26 und 52 Wochen <p><u>Clinical Event Committee</u></p> <p>Ein externes, unabhängiges und verblindetes CEC war für die regelmäßige Überprüfung kardiovaskulärer, neurologischer und hepatischer Ereignisse sowie Ereignissen mit Ketoazidose verantwortlich und bewertete, ob diese die prädefinierten Kriterien der zu adjudizierenden Endpunkte erfüllten. Dem CEC wurden zusätzliche, spezifische Hintergrundinformationen des Patienten mit diesen Ereignissen zur Verfügung gestellt und eine Bewertung dieser Ereignisse vorgenommen. Die Ergebnisse der Adjudizierung wurden in die Datenbank aufgenommen.</p> <p><u>CEC – Kardiovaskuläre Ereignisse:</u></p> <p>Zentrale Adjudizierung von Ereignissen, bei denen der Verdacht auf Schlaganfall, Herzinfarkt, Myokardischämie (einschließlich Myokardinfarkt), kardiovaskulären Tod und andere relevante Ereignisse (z. B. Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), gemäß FDA-Richtlinien [R09-2151], besteht.</p> <p><u>CEC – Diabetische Ketoazidose:</u></p> <p>Zentrale Adjudizierung von Ereignissen, bei denen der Verdacht auf eine Diabetische Ketoazidose besteht.</p> <p><u>CEC – Externe Beurteilung der Leberwerte:</u></p> <p>Adjudizierung bestimmter hepatischer Ereignisse, hinsichtlich Schwere und kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen wurden bereits unter Item 3b beschrieben und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>DINAMO™</p> <p>Auf Grund der Erfahrungen bei der Anwendung von Empagliflozin und Linagliptin bei Erwachsenen mit T2DM wurde angenommen, dass die mittlere Veränderung des HbA_{1c} einer aktiven Therapie (Empagliflozin oder Linagliptin) gegenüber Placebo -0,55% (SD=0,9) beträgt.</p> <p>Die Hauptanalyse des primären Endpunktes sollte die Überlegenheit von Empagliflozin (gepoolt, 10 mg und 25 mg) und Linagliptin 5 mg, jeweils im Vergleich zu Placebo und simultan getestet unter Anwendung des Hochberg-Verfahrens mit studienweisen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ nachweisen.</p> <p>Mit einer kovariaten-adjustierten Standardabweichung von 0,9 und unter Annahme einer Normalverteilung der HbA_{1c}-Werte, war eine Stichprobengröße von 50 Patienten pro initial randomisierter Behandlungsgruppe (d. h. 150 Patienten insgesamt) erforderlich, um eine Power von 85% für den Vergleich mit Placebo zu erhalten. Die untere Grenze der erwarteten Power (unter Berücksichtigung der Hochberg-Korrektur für Multiplizität) betrug 78%, mit einem $\alpha=0,025$, einer Stichprobengröße von 50 Patienten je Behandlungsgruppe und einer SD in Höhe von 0,9).</p> <p>Die Stichprobengröße von 50 Patienten pro initial randomisierter Behandlungsgruppe stellt ein Gleichgewicht zwischen klinischen, regulatorischen, ethischen, machbaren und statistischen Überlegungen dar. Ziel war es, die Exposition von Kindern zu minimieren (da die verfügbare pädiatrische Population ebenfalls zahlenmäßig begrenzt war) und gleichzeitig akzeptable statistische Eigenschaften zu erhalten.</p> <p>DINAMO™ Mono</p> <p>Die Überlegungen zum Stichprobenumfang der ergänzenden Studie DINAMO™ Mono sind dem Protokoll zu entnehmen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant, jedoch wurde die Durchführung der Studie durch ein DMC überwacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Zu Visite 2 wurden die Patienten mittels doppelblinder Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Studienarme (Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg oder Placebo) randomisiert.</p> <p>Zu Visite 4b erfolgte eine Re-Randomisierung von Patienten des Empagliflozin-Arms, welche den HbA_{1c}-Wert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten. Diese wurden im Verhältnis 1:1 re-randomisiert (Block-Randomisierung, doppelblind) und erhielten entweder Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg.</p> <p>Zu Visite 5 erfolgte eine Re-Randomisierung von Patienten des Placebo-Arms. Ungefähr die gleiche Anzahl an Patienten wurde im Verhältnis 1:1:1 re-randomisiert (Blockrandomisierung, doppelblind) und erhielten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entweder Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg. In der Praxis erfolgten IRT-Anrufe zu Visite 4b und 5 für alle Patienten zur Aufrechterhaltung der doppelten Verblindung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Bei der Randomisierung zu Visite 2 erfolgte eine Stratifizierung nach Alter (<15 Jahre; ≥15 bis <18 Jahre). Dies wurde überwacht und gedeckelt, sodass mindestens 30% jedoch nicht mehr als 70% der randomisierten Patienten <15 Jahre alt waren. Des Weiteren beinhaltete die Randomisierung auch eine Limitation hinsichtlich des Geschlechts, sodass mindestens 30% jedoch nicht mehr als 70% der randomisierten Patienten weiblich waren.</p> <p>Bei der Re-Randomisierung zu Visite 4b von Patienten des Empagliflozin-Arms, welche den HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% zu Woche 12 nicht erreichten, erfolgte eine Stratifizierung nach Alter zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥15 Jahre und <18 Jahre).</p> <p>Bei der Re-Randomisierung zu Visite 5 erfolgte eine Stratifizierung nach Alter zu Studienbeginn (<15 Jahre; ≥15 Jahre und <18 Jahre).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung zu Studienbeginn sowie die Re-Randomisierungen erfolgte mittels IRT. So konnte auch bei den Re-Randomisierungen die doppelte Verblindung aufrechterhalten werden.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde mit Hilfe eines validierten Systems (einschließlich Pseudo-Zufallszahlengenerator) erstellt, sodass die daraus resultierende Behandlung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Die Blockgröße wurde im Studienbericht (CTR) dokumentiert. Der Zugang zu diesen Codes wurde kontrolliert und dokumentiert.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Randomisierung erfolgte mittels IRT durch ein Dienstleistungsunternehmen. Die Randomisierungsliste wurde mit Hilfe eines validierten Systems (einschließlich Pseudo-Zufallszahlengenerator) erstellt, sodass die daraus resultierende Behandlung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war.</p> <p>Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und /	Die Patienten, Prüfarzte und jeder, der bei der Durchführung oder Analyse der Studie beteiligt war oder in einem anderen Verhältnis zu dieser doppelblinden Studie stand, blieb im Hinblick auf die Zuteilung der Behandlung bis zum Datenbankschluss verblindet. Der Randomisierungscode blieb bis zum Datenbankschluss durch den Clinical Trials Support unter Verschluss. Das bioanalytische Labor blieb während der Durchführung der Studie verblindet. In Ausnahmefällen erhielt das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Labor jedoch Zugang zum Randomisierungscode. In diesen Fällen gab das Labor weder den Randomisierungscode noch die Ergebnisse der Messungen bekannt, bis die Studie offiziell entblindet wurde.</p> <p>Ein externes, unabhängiges und verblindetes CEC war für die regelmäßige Überprüfung kardiovaskulärer, neurologischer und hepatischer Ereignisse sowie Ereignissen mit Ketoazidose verantwortlich.</p> <p>Ein vom Sponsor unabhängiges DMC wurde eingerichtet um den Fortschritt der Studie, einschließlich regelmäßiger unverblindeter Überprüfung der Sicherheit, zu überprüfen. Das DMC sprach dem Sponsor dahingehend Empfehlungen aus, die Studie fortzusetzen, zu ändern und abubrechen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Tabletten waren identisch zu Linagliptin 5 mg, Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>DINAMO™</p> <p>Die Auswertungen des primären Endpunktes erfolgten konfirmatorisch. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Behandlungsgruppierung 1 (Treatment Grouping 1 [TG1]) und des mITT unter Anwendung einer Kovarianzanalyse (Analysis of covariance, ANCOVA) mit der Kovariaten „HbA_{1c} zu Studienbeginn“ und den kategorialen Faktoren „Behandlung“ und „Alter“. Fehlende Beobachtungen unter OC-AD wurden mittels multipler Imputation ergänzt. Insgesamt wurden 500 vollständige Imputationen erzeugt und diese mittels Rubin zusammengefasst. Der Behandlungseffekt von Empagliflozin bzw. Linagliptin (jeweils einschließlich Respondern und Non-Respondern) wurde mit Placebo verglichen, mit einem Gesamtsignifikanzniveau $\alpha=0,05$ (2-seitig). Dies erfolgte unter Anwendung der Hochberg-Methode zur Berücksichtigung multiplen Testens.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Veränderung der Nüchternblutglukose von Studienbeginn zu Woche 26 (es lagen nur Messungen zu diesen beiden Zeitpunkten vor) wurde ebenfalls mittels einer ANCOVA analysiert mit demselben Modell wie für den primären Endpunkt. Im Gegensatz zur Analyse des primären Endpunktes wurden fehlende Werte an Woche 26 von Studienbeginn fortgeschrieben.</p> <p>Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung des Gewichtes in Bezug zum Studienbeginn analysiert. Dazu wurde eine MMRM-Analyse verwendet. Die sekundären Endpunkte wurden nicht konfirmatorisch getestet.</p> <p><u>Treated Set</u></p> <p>Das Treated Set (TS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Das TS ist die Basis der Analysen zur Sicherheit</p> <p><u>Modified Intention-to-Treat Set</u></p> <p>Das modified Intention-to-Treat Set (mITT) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation</p>

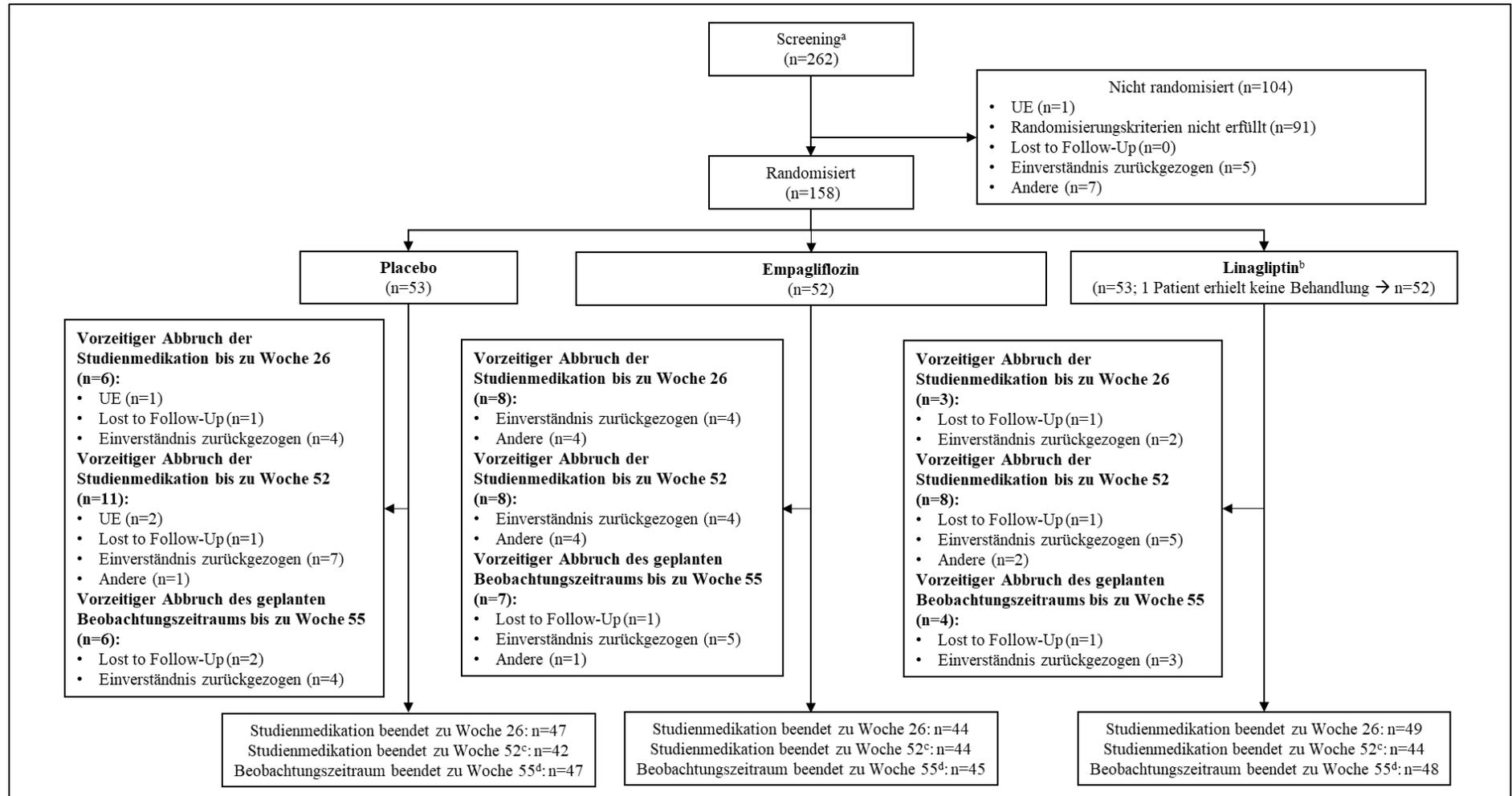
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhalten haben und eine Messung des HbA_{1c}-Werts zu Studienbeginn haben. Das mITT bildet die Basis der Primäranalysen.</p> <p><u>Per-Protocol Set</u></p> <p>Das Per-Protocol Set (PPS) umfasst alle Patienten des mITT ohne entscheidende Protokollverletzungen, die einen verfälschenden Einfluss auf die Analyse des primären Endpunktes haben könnten.</p> <p>DINAMO™ Mono</p> <p>Die den Analysen der Studie zugrundeliegenden statistischen Methoden sind dem Protokoll zu entnehmen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im Statistischen Analyseplan (SAP) waren Subgruppenanalysen mit folgenden Merkmalen für den primären Endpunkt präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Randomisierung [Jahre]: <15 vs. ≥15 bis ≤18 • BMI [kg/m²]: <Median vs. ≥Median • BMI z-score [SD]: ≤2 (Untergewicht, Normal oder Übergewicht) vs. >2 bis ≤3 (Klasse I Adipositas) vs. >3 (Klasse II oder III Adipositas) • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: Amerikanische Ureinwohner/Ureinwohner Alaskas vs. Asiatisch vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis/anderer Pazifischer Inseln vs. Weiß vs. Andere einschließlich gemischt und fehlend • Region: US vs. Non-US • HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn [%]: <8,0 vs. 8,0 bis 9,0 vs. >9,0 • Nüchternblutglukose zu Studienbeginn [mg/dl]: <126 vs. 126 bis <140 vs. 140 bis 200 vs. ≥200 • eGFR-Wert zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m² nach Zappitelli] (<120, 120 bis <150, ≥150) • Zeit seit Diagnose des T2DM [Jahre]: <1 Jahr vs. 1 bis 3 Jahre vs. >3 Jahre • Antidiabetische Hintergrundtherapie: Metformin-Monotherapie vs. Insulin-Monotherapie vs. Metformin + Insulin vs. Keine
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	<p>a) Placebo:53, Linagliptin: 53, Empagliflozin (pooled): 52</p> <p>b) Placebo: 53, Linagliptin: 52, Empagliflozin (pooled): 52</p> <p>c) Placebo: 53, Linagliptin: 52, Empagliflozin (pooled): 52</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm weiter unten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie DINAMO wurde vom 26.04.2018 bis zum 27.06.2022 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanine Transaminase; ANCOVA: Analysis of Covariance; BI: Boehringer Ingelheim; BMI: Body-Mass-Index; CEC: Clinical Event Committee; CGM: Continuous Glucose Monitoring; cm: Zentimeter; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COVID-19: Coronavirus SARS-CoV-2; CRO: Clinical Research Organisation; CTM: Clinical Trial Manager; CTP: Clinical Trial Protocol; CTR: Clinical Trial Report; DKA: Diabetic Ketoacidosis; dl: Deziliter; DMC: Data Monitoring Committee; DPP-4: Dipeptidyl Peptidase-4; eCRF: elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); eDC: Electronic Data Capturing; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); EU: Europäische Union; FDA: Food and Drug Administration; FPG: Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose); FUP: Follow-up; g: Gramm; GAD: Glutamat-Decarboxylase; GADA: Glutamat-Decarboxylase Auto-Antikörper; GCP: Good clinical practice; h: Stunde; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IA-2: Islet cell Antigen Auto-Antibodies; ICH: International Conference on Harmonisation; IE: Internationale Einheit; IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1; IGF-BP3: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3; IRT: Interactive Response Technology; ISF: Investigator Site File; kg: Kilogramm; l: Liter; m²: Quadratmeter; MDI: Multiple Dose Injection; mg: Milligramm; MHRA: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; min: Minuten; mITT: Modified Intention-to-Treat; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young; ng: Nanogramm; NGSP: National Glycohemoglobin Standardisation Program; nmol: Nanomol; OC-AD: Observed Cases All Data; OPU: Operative Unit; PDCO: Paediatric Committee; PIP: Paediatric Investigational Plan; PK: Pharmakokinetik; PMM: Pattern Mixture Model; PPS: Per-Protocol Set; PPSR: Proposed Pediatric Study Request; SAP: Statistischer Analyseplan; SBGM: Self-Blood Glucose Monitoring; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SDS: Standard Deviation Score; SGLT-2: Natriumabhängiger Glukose-</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Cotransporter-2 (Sodium-glucose co-transporter 2); SI: International System of Units; SOP: Standard Operating Procedures; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TG: Treatment Grouping; TS: Treated Set; TSAP: Trial Statistical Analysis Plan; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (Urine albumin to creatinine ratio); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; US: United States; USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); WHO: World Health Organization		

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

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



a: Erneut gescreente Patienten wurden nur einmal gezählt. 3 Patienten (Patientennummern 1840069005, 1840101010, 1840105025) wurden aufgrund eines erneuten Screenings für die Studie DINAMO™ Mono ausgeschlossen.

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

b: In der Studie DINAMO wurde zudem eine Therapie mit Linagliptin 5 mg (N=53) untersucht, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist.

c: Gesamte geplante Einnahme der Studienmedikation abgeschlossen.

d: Unabhängig ob vor oder nach der Behandlung.

Abbildung 4-7: Patientenfluss (TG1) gemäß CONSORT – Studie DINAMO

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 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DINAMO

Studie: DINAMO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente [7, 30, 55]	A
Registereinträge [57–59]	B
Studienpublikation ^a : [57, 59, 60]	C
a: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliographischen Literaturrecherche.	

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 Studie.

A-C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung bei der Re-Randomisierung zu Woche 14 erfolgte ebenfalls verdeckt durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz.

A-C

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:

Die Gruppenzuteilung sowie die Re-Randomisierung zu Woche 14 erfolgte verdeckt mittels IRT.
A-C

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:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A-C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels „Interactive response technology“ (IRT).
Die Gruppenzuteilung bei der Re-Randomisierung zu Woche 14 erfolgte ebenfalls verdeckt mittels „Interactive response technology“ (IRT).
Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

A-C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c}**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Veränderung der Nüchtern glukose**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Unzureichende glykämische Kontrolle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

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

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

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

Für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im Treated Set entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten im

Treated Set entspricht der Anzahl aller randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
