

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin
(Komboglyze[®] 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)
(Komboglyze[®] 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 4 B

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät
und Bewegung in Add-on-Kombination mit Insulin*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	43
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	44
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	50
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	52
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	52
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT.....	57
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.....	60

4.3.1.3.1.4	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	64
4.3.1.3.1.5	Gewichtsveränderung – RCT	67
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	72
4.3.1.3.1.7	Kardiale Ereignisse – RCT	75
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	77
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT	79
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	81
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	83
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	84
4.3.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	86
4.3.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	88
4.3.1.3.2.7	Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Alter – RCT	90
4.3.1.3.2.8	Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	91
4.3.1.3.2.9	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT	92
4.3.1.3.2.10	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT....	94
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	96
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	97
4.3.1.3.2.13	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT.....	99
4.3.1.3.2.14	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	100
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	101
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	104
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	104
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	104
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	104
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	105
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	105
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	108
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	108
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	108
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	109
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	109
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	110
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	112
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	113
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	113
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	114
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	119
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	119
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	120
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	120
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	120
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	120
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	121
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	122
4.7	Referenzliste.....	123
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		125
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		130
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		132
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		133
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		134
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		135
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		142

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	13
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	18
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	24
Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	34
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	48
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)	49
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	49
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	49
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	53
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	55

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	56
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien	57
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-24: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	59
Tabelle 4-25: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	59
Tabelle 4-26: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	61
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-28: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	62
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)	63
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)	63
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis.....	65
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der täglichen Insulindosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	66
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	68
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	70
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% (Zielpopulation).....	71
Tabelle 4-38: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	73
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	74
Tabelle 4-41: Operationalisierung von kardiale Ereignisse	75
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

Tabelle 4-43: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	76
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	79
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	80
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	81
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	82
Tabelle 4-48: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	83
Tabelle 4-49: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	83
Tabelle 4-50: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation)	84
Tabelle 4-51: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation).....	85
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	86
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	87
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	88
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	89
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	90
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)	91
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	92
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation).....	93
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	94

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	95
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	96
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation).....	97
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)	99
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Kardiale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Zielpopulation).....	100
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	105
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	105
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	106
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	107
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	109
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	119
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	120
Tabelle 4-77: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 3. September 2012.....	125
Tabelle 4-78: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 3. September 2012	128
Tabelle 4-79: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 3. September 2012	129
Tabelle 4-80 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen	132
Tabelle 4-81 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	133
Tabelle 4-82 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057.....	136
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057	142

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	56
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	60
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	64
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	72
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	74
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	77
Abbildung 8: Patientenfluss in der Studie CV181057	141

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GHb	Glykohämoglobin
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung)
ITT	Intention-to-treat
IE	Internationale Einheit
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus

OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
XR	Extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Komboglyze[®] ist ein fixes Kombinationsprodukt aus dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Saxagliptin und dem Biguanid Metformin.

Die wissenschaftliche Fragestellung für Kodierung B lautet: Ist für Komboglyze in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin plus Metformin) nachweisbar?

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der sogenannten Zielpopulation, welche die unter Anwendung von Komboglyze erreichbare Wirkstärke von insgesamt ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin täglich erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung post-hoc ausgewertet.

Folgende patientenrelevante Endpunkte sind in der Nutzenbewertung bei Diabetes mellitus Typ 2 etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze berücksichtigt:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit

○ Amputationen

- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

Darüber hinaus werden Angaben zum glykierten Hämoglobin (GHb oder HbA1c)-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Datenquellen

Die verfügbare RCT zum zu bewertenden Arzneimittel in der o.g. Fragestellung wurde anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1).

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Komboglyze in der Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Insulin+Metformin+Placebo) wurde mit der freien Kombination von Insulin+Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Er basiert auf einer Teilpopulation der kontrollierten doppelblinden RCT CV181057 von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (BMS/AZ), welche zwecks Zulassung von Saxagliptin in der Indikation (in Kombination mit Insulin) durchgeführt wurde. Daher war keine Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie notwendig.

Vollständigkeitshalber wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Darüber hinaus wurde für das zu bewertende Arzneimittel eine Suche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Komboglyze sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit	Patienten mit anderen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metforminhydrochlorid IR (≥ 1700 mg/Tag)* (freie Kombination oder fixe Kombination) und Insulin	Behandlung mit Metformin XR
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin	Andere Kombinations- oder Monotherapien, Metformin XR
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

IR: immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR: extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung); RCT: Randomized Controlled Trial

* Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Komboglyze möglich ist (Zielpopulation).

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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

Wie in Abschnitt 4.2.4 dargelegt, erfolgt die Bewertung der eingeschlossenen Studien in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen.

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien. Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten und des Behandlers sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte (Behandlung fehlender Werte und Drop-outs) in die Beurteilung einbezogen. Gemäß der Dossievorlage wurden die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien tabellarisch zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der oben aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da für die Fragestellung nur eine relevante RCT von BMS/AZ existiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratio (OR) zusammengefasst. Im Falle, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, wurden keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet. Im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder hoher Ereignisraten wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko [RR]) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung für Subgruppen nach Alter und Geschlecht. Dies sind Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen können.

Alle Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Ein p-Wert $<0,2$ lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag der p-Wert unter 0,05, so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels (Insulin+Metformin+Saxagliptin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) eine direkt vergleichende Studie existiert, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht notwendig.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: einige Folgekomplikationen (Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität), stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Zusatznutzen dargestellt. Die hierfür herangezogene Studie wurde mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit Insulin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien haben gezeigt, dass die Fixkombination von Metformin und Saxagliptin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen basieren auf der RCT CV181057. Diese vergleicht Saxagliptin gegen Placebo in Patienten, die mit Insulin-Monotherapie oder mit Insulin+Metformin vorbehandelt waren. In diesem Modul wurde nur diejenige Patientenpopulation betrachtet, die mit Insulin+Metformin vorbehandelt war und die mit Metformin+Saxagliptin in der unter Anwendung von Komboglyze erreichbaren Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurde (Zielpopulation).

Eine optimierte **Blutzuckerkontrolle** (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Bei einem HbA1c $\geq 7,5\%$ wird eine kombinierte Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) und Insulin empfohlen. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), einer großen klinischen Studie, wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert. Allerdings sollte dieses Ziel unter Vermeidung von Hypoglykämien erreicht werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin den Blutzucker (gemessen anhand des HbA1c) im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo nach 24 und nach 52 Wochen statistisch signifikant stärker senkt (MWD [95% KI]: -0,29% [-0,53;-0,05] nach 24 Wochen und -0,30% [-0,57;-0,04] nach 52 Wochen). Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Die **Veränderung der täglichen Insulindosis** zeigt zu beiden Zeitpunkten einen Vorteil zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin, der nach 24 Wochen auch statistisch signifikant war (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: -2,7 IE/Tag [-5,0;-0,4]). Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Die **Vermeidung von Gewichtszunahmen** ist eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Einige Wirkstoffklassen sind diesbezüglich ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Insulin, weshalb in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht. Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und somit kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Die Gesamtrate **unerwünschter Ereignisse**, das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignissen und die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie die Gesamtrate **kardialer Ereignisse** waren während der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin und mit Insulin+Metformin+Placebo vergleichbar. Auch hier ergibt sich daher kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Anhand der Studie CV181057 wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Komboglyze gegenüber der Kombination aus Metformin+Placebo, jeweils in Kombination mit Insulin, für erwachsene Typ-2-Diabetiker beurteilt, deren Blutzucker mit Insulin+Metformin alleine nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Veränderung der täglichen Insulindosis	Gering	Hinweis
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Hinweis
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Hinweis

Die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Metformin kann den Blutzucker weiter senken, ohne die Rate der Hypoglykämien oder unerwünschten Ereignisse zu erhöhen, wobei es zu einer kurzfristigen Einsparung der Insulindosis kommt. Aufgrund dieses Vorteils von Komboglyze gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Veränderung der täglichen Insulindosis und durch das positive Wirksamkeits-/Verträglichkeitsverhältnis ergibt sich in der Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer eine Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass für viele ältere Patienten die Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), welche in dieser Situation die einzige zweckmäßige Therapieoption darstellen würde, eine regelrechte Herausforderung darstellt.

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

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.

Diabetes mellitus Typ 2 (früher nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM) ist eine verbreitete chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie, die im Verlauf zu erheblicher Morbidität und erhöhten Mortalitätsraten führen kann. Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen sind mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern. Dem Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um das Präparat Komboglyze®. Komboglyze ist ein fixes Kombinationspräparat aus dem DPP-4-Inhibitor Saxagliptin als Hydrochlorid und dem Biguanid Metforminhydrochlorid mit schnell freisetzender Wirkstoffformulierung (IR). Die beiden Substanzen Saxagliptin und Metforminhydrochlorid IR sind als Monopräparate auf dem deutschen Markt verfügbar. Saxagliptin ist als Monopräparat unter dem Handelsnamen Onglyza® und Metforminhydrochlorid IR unter dem Handelsnamen Glucophage® zugelassen. Um eine kürzere und übersichtlichere Darstellung zu erzielen, soll im weiteren Verlauf für Metforminhydrochlorid IR nur noch von Metformin gesprochen werden.

Komboglyze wird zweimal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin oder 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin) verabreicht.

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (Anwendungsgebiet A).

Komboglyze ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. (Anwendungsgebiet B). Das vorliegende Modul 4B stellt den medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze in der Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2), der Kombination aus Humaninsulin und Metformin, dar.

Fragestellung

Die wissenschaftliche Fragestellung lautet: Ist für Komboglyze in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung“ basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin plus Metformin) nachweisbar?

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Population derjenigen Patienten betrachtet, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verabreichung von Komboglyze möglich wäre (mindestens 1700 mg). Die Ergebnisse der Zielpopulation wurden zwecks dieser Nutzenbewertung post-hoc aus der Studienpopulation extrahiert. Um den Zulassungsstatus abzubilden, werden die Ergebnisse dieser Teilpopulation (im Folgenden Zielpopulation genannt) präsentiert.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Kombination aus Insulin und Metformin.

Endpunkte

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.2.

Studientypen

Zu den oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus diesem Grund wird zur Bewertung des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Komboglyze bevorzugt auf die Daten aus RCT zurückgegriffen.

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.

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Komboglyze zugelassen ist (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012): Erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (zweimal täglich Saxagliptin 2,5 mg) als Kombinationstherapie mit Metformin in einer unter Anwendung von Komboglyze erreichbaren Dosis (≥ 1700 mg) in Kombination mit Insulin.

Die Studien von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurden mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze) äquivalent zu der freien Kombination ist (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012).

Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze herangezogen werden.

Vergleichstherapie: Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Eine Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin.

Endpunkte: Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Folgekomplikationen und Mortalität
 - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus dienen Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem

im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

Studientyp: Da diese Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium zum Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer: Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um einen Effekt der Intervention auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Vermeidung von Hypoglykämien) adäquat beurteilen zu können.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin (5 mg/Tag) und Metforminhydrochlorid IR (≥ 1700 mg/Tag)* (freie Kombination oder fixe Kombination) und Insulin	Behandlung mit Metformin XR
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Insulin+Metformin	Andere Kombinations- oder Monotherapien, Metformin XR
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

IR: immediate release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR: extended release (verlängerte Wirkstofffreisetzung); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

*Es werden nur Ergebnisse für die Population derjenigen Patienten betrachtet, welche eine Metformindosierung erhielten, die mit Komboglyze möglich wäre (Zielpopulation).

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Obwohl vor Einreichung des Dossiers noch keine Zulassung in einem anderen Land länger als 12 Monate bestanden hat (erstmalige Zulassung am 24.11.2011), wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Komboglyze durchgeführt. Die Notwendigkeit hierfür ergab sich, da die vorliegende Nutzenbewertung, wie auch das Zulassungsdossier, auf Studien mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin basiert. Die Bioäquivalenz der freien und fixen Kombination ist im European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben (EMA, 2011). Da Saxagliptin als Monosubstanz bereits seit dem 31.07.2009 in den USA und seit dem 01.10.2009 in der EU zugelassen ist, könnten weitere Studien, die für diese Nutzenbewertung relevant sein könnten, auch schon vor der Erteilung der Zulassung von Komboglyze mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt worden sein.

Für die in der Fragestellung beschriebene Behandlungssituation kann der Zusatznutzen aus der von BMS/AZ durchgeführten Studie CV181057 bewertet werden. Eine Literaturrecherche zur Durchführung von indirekten Vergleichen ist daher nicht notwendig.

Beschreibung der Suche

Die bibliografischen Literaturrecherchen werden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Eine Einschränkung auf RCT wird mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Metformin+Saxagliptin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den etablierten medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie, das Datum der Suche und die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Weitere Einschränkungen als die in der jeweiligen Suchstrategie genannten werden nicht vorgenommen. Für jede Suche wird eine an das jeweilige Studienregister adaptierte Suchstrategie verwendet.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO).

Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur Verfügung steht, wird hier keine Suche vorgenommen.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden in einen Studienpool zusammengeführt.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die gegebenen Fragestellungen relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-F).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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

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

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

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

Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine ORs berichtet wurden, so wurden diese inklusive exakter 95%-Konfidenzintervalle unter Verwendung der RevMan-Software selbst berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, können keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet werden. Im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder hoher Ereignisraten wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko [RR]) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde der Standardfehler (SE) für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{\text{Diff}} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/ \sqrt{n} .

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität

- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
 - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
 - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
 - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
 - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
 - Stationäre Behandlungen

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien nur unter der Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensivierete Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Study Group, 1998; Patel et al., 2008; Ismail-Beigi et al., 2010). Somit könnte eine geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären sein und wäre nicht zwingend auf einen Effekt der Substanz zurückzuführen.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ausschließlich zusammen mit dem Surrogatparameter „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ beurteilt. In der nachfolgenden Tabelle 4-4 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Ergebnis für die Einzelendpunkte		Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung -Bewertung des Zusatznutzens
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Hypoglykämie-Rate	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ¹
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA (FDA, 2008), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht BGSM bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsschwelle (sprich >0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

¹Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämie-Rate abgewogen werden muss.

²Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämie-Rate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter durchaus in Frage gestellt wird.

Im Vergleich zu einem aktiven Komparator (Zusatznutzen) lässt sich der patientenrelevante Zusatznutzen vor allem durch eine Verbesserung der Therapieerträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate nachweisen. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird daher im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämie-Rate angesehen, da beide Substanzen ein blutzuckersenkendes Potenzial aufweisen müssen.

Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden. In den deutschen Leitlinien wird ein HbA1c-Zielwert von <6,5% empfohlen, welcher aber nur

angestrebt werden soll, wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme vermieden werden kann. In den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird darauf hingewiesen, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollen und dabei der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko in Betracht gezogen werden müssen (Matthaei et al., 2009). Es hat sich gezeigt, dass nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika dafür geeignet sind, dieses Therapieziel zu erreichen (Matthaei et al., 2009).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiale Ereignisse (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Diabetes mellitus häufig mit den anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und kardiale Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Da es unter einer Insulintherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahmen kommen kann (AkdÄ, 2009), ist die Einsparung der Insulindosis ein weiteres patientenrelevantes Therapieziel. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten einen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011).

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant einstuft (IQWiG, 2009a). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Folgende Sensitivitätsanalysen sind, sofern Daten für jeweils beide Behandlungsoptionen vorhanden sind, im Ergebnisteil adressiert: Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen wurde für die direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben den primären Analysen (Last observation carried forward, LOCF Methode) auch Repeated-Measures-Analysen dargestellt.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung werden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Meta-Analyse durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

Für folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für die Studie CV181057 wurden Interaktionstests (falls nicht anders angegeben) für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte post-hoc durchgeführt, da im Studienbericht nur Subgruppenauswertung der gesamten Studienpopulation vorliegen.

Für das quantitative Merkmal ‚Alter‘ wurden 65 Jahre als Trennpunkt für die Subgruppenkategorien gewählt, um die Population der älteren Patienten gemäß Leitlinien der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) zu berücksichtigen.

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Die Begründung hierfür ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegeben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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)

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

4.3.1 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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapierme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181057	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 28 Wochen	Insulin±Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Insulin±Metformin +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	laufend	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 27.8.2012 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
CV181142	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor. Außerdem beträgt die Studiendauer nur 6 Wochen.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 03.09.2012 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Saxagliptin erzielte insgesamt 190 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=18) wurden die verbleibenden 172 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 163 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden neun Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen acht nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgründe: Es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie oder falsche Patientenpopulation).

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche eine relevante Publikation. Bei der identifizierten Studie handelt es sich um die Publikation (Barnett et al., 2010).

Diese berichtet über die Ergebnisse der Studie CV181057, in der bei Patienten, die mit Insulin±Metformin vorbehandelt waren, Saxagliptin gegen Placebo verglichen wird.

Für das vorliegende Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes und zusätzliche Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Teilpopulation der mit

Insulin+Metformin vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation verwendet. Eine Insulindosiserhöhung war in der Studie möglich.

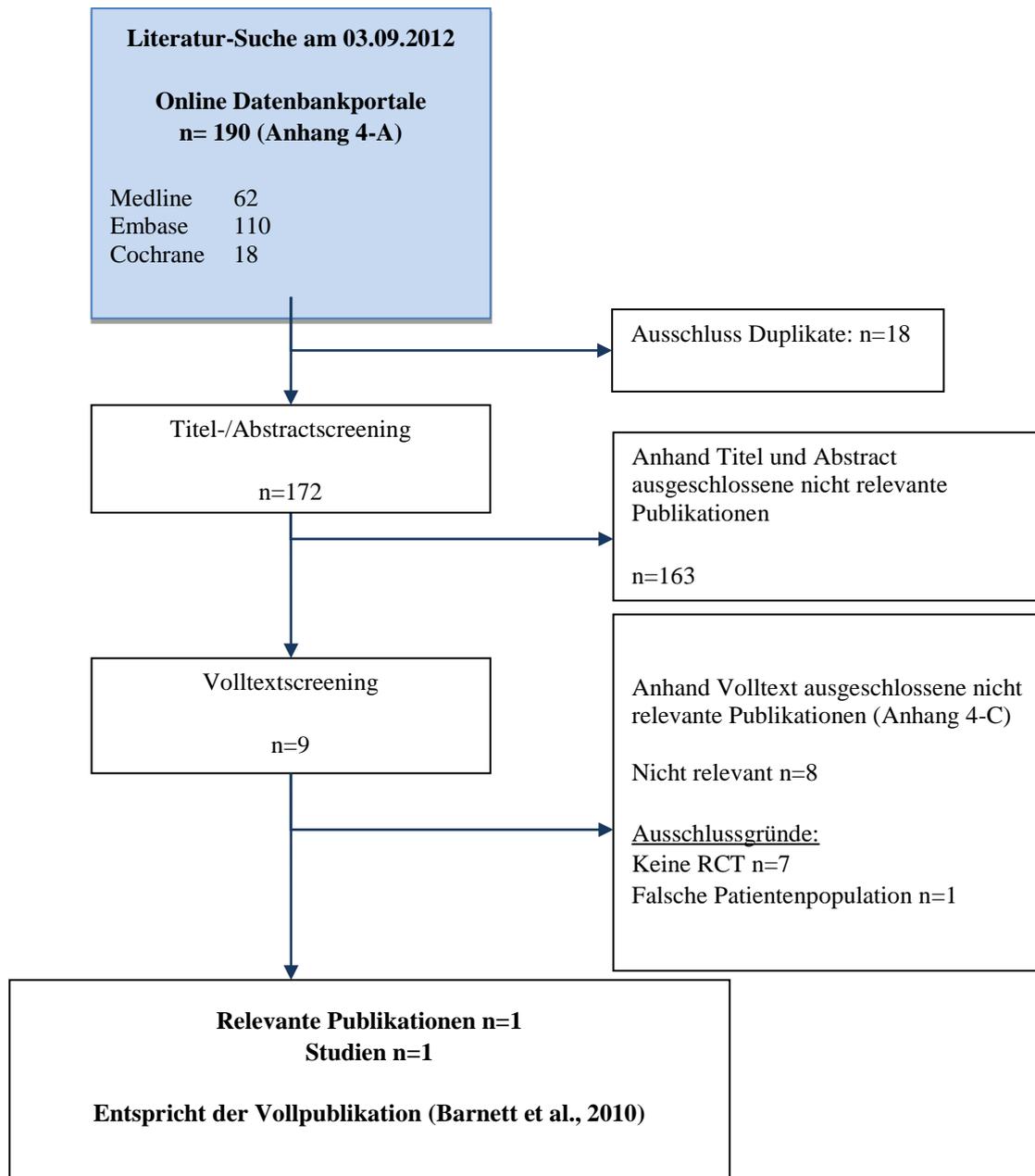


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
CV181057	clinicaltrials.gov [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2012a)	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert (inkl. Insulindosiserhöhung)						
CV181057	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja [NCT00757588] (ClinicalTrials.gov, 2012a)	ja (Barnett et al., 2010)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CV181057	RCT, multizentrische, placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelstudie der Phase 3b, Zuteilungsverhältnis 2:1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Insulin oder in Kombination mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$).	Insulin±Metformin+ Saxagliptin (n=304) vs. Insulin± Metformin+Placebo (n=151)*	4 Wochen Run-in Phase: Medikation wie bisher Behandlung: 24 Wochen Kurzzeitphase 52 Langzeitphase	International (10 Länder, 72 Zentren), 13.11.2008 – 28.04.2010	<u>24 Wochen:</u> Primäres Ziel: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 24 und bis Woche 52 Sekundäre patientenrelevante Ziele: Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24 Woche Gewichts- veränderung Hypoglykämie Unerwünschte Ereignisse

*Für die Nutzenbewertung in der Zielpopulation wurde die Subpopulation Insulin+Metformin+Saxagliptin (Insulin+Komboglyze; n=136) versus Insulin+Metformin+Placebo (n=73) betrachtet. Alle Patienten in der Zielpopulation haben eine unter Anwendung von Komboglyze erreichbaren Dosierung von 5 mg Saxagliptin und ≥ 1700 mg Metformin erhalten.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertende Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CV181057	Insulin+≥1700 mg Metformin (jeweils offene Gabe) +Saxagliptin 5 mg (doppelblind)	Insulin+≥1700 mg Metformin (jeweils offene Gabe) +Placebo (doppelblind)	4 Wochen Lead-in Phase: Diät+Übungsprogramm+offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Dosiseinnahme wie vor Studienbeginn) Kurzzeitphase (24 Wochen): Weiterführung der offene Insulin+Metformingabe, zusätzlich Saxagliptin 5mg oder Placebo Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation Langzeitphase (52 Wochen): Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyp möglich

Die Studie CV181057 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase 3b-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin zu untersuchen. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerspiegel durch Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$). Randomisiert wurden 405 Patienten in einem 2:1-Zuteilungsverhältnis, stratifiziert nach der Einnahme von Metformin (ca. 70% der Studienteilnehmer erhielten Metformin).

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
CV181057					
Insulin+Metformin +Saxagliptin	304	57,2 (9,43)	60,5 / 39,5	32,57 (5,649)	87,65 (18,565)
Insulin+ Metformin +Placebo	151	57,3 (9,27)	55,0 / 45,0	31,76 (4,757)	86,21 (16,544)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%)	Diabetesdauer (Jahre)	Anzahl der Studienabbrecher
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	n (%)
CV181057				
Insulin+Metformin +Saxagliptin	304	8,67 (0,896)	11,8 (6,93)	36 (11,8)
Insulin+Metformin +Placebo	151	8,64 (0,855)	12,2 (7,37)	17 (11,3)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
		CV181057			
Insulin+Metformin +Saxagliptin	136	57,0 (9,53)	60,3 / 39,7	33,97 (5,572)	91,73 (18,041)
Insulin+ Metformin +Placebo	73	57,5 (8,59)	53,4 / 46,6	32,68 (4,289)	89,82 (13,770)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%)	Diabetesdauer (Jahre)	Anzahl der Studienabbrecher
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	n (%)
CV181057				
Insulin+Metformin +Saxagliptin	136	8,58 (0,858)	11,5 (7,13)	21 (15,4)
Insulin+Metformin +Placebo	73	8,59 (0,836)	13,2 (7,51)	12 (16,4)

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Studienteilnehmer (Insulin+Metformin+Saxagliptin / Insulin+Metformin+Placebo) waren im Mittel 57,0 / 57,5 Jahre alt, hatten einen BMI von 33,97 / 32,68 kg/m² und hatten ihre Krankheit bereits über 10 Jahre (im Mittel 11,5 / 13,2 Jahre). In der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe wurden unwesentlich mehr Frauen (60,3%) als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (53,4%) eingeschlossen, der HbA1c-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (8,58% / 8,59%). 15,4% / 16,4% der Patienten in der Studie brachen diese innerhalb der 52-wöchigen Langzeitphase ab.

Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet. Alle Patienten in der Zielpopulation wiesen unter einer Vortherapie von Insulin und mindestens 1700 mg Metformin nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker auf.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
CV181057	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde adäquat mittels einem IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde somit gewährleistet. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Nur im Falle eines medizinischen Notfalles oder einer Schwangerschaft konnte die Verblindung von dem behandelnden Arzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo-glykämien	Gewichtsver-änderung	Unerwünschte Ereignisse	Insulin-veränderung	Folge-komplika-tionen	Gesamt-mortalität
CV181057	ja	ja	ja	ja	ja*	nein**

*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiale Morbidität und Mortalität“ verwendet.

** Mortalität war in der Studie CV181057 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Es gab einen Todesfall (in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe) innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazido-tische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Therapie-zufriedenheit	Ausmaß der Blutzucker-senkung (HbA1c)
CV181057	nein	nein	nein	nein	ja

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu mehreren der vorab in dieser Nutzenbewertung definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Einige Folgekomplikationen (Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität), stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Verwendete Daten

Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse wurden jeweils für Population derjenigen Patienten dargestellt, die mit Metformin+Saxagliptin in der unter Anwendung von Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden (Zielpopulation). Die Daten für die Zielpopulation wurden zwecks dieser Nutzenbewertung post-hoc analysiert.

Darüber hinaus wurden primär die Daten für die Population **mit einer Insulindosiserhöhung** (LOCF-Methode bzw. Repeated-Measures-Analysen) und in Ergänzung hierzu auch die Analysen für die Patienten **ohne Insulindosisanpassung** (LOCF-Methode) dargestellt.

4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, kann das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wird daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss werden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.

4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
CV181057	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24/52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24/52 (LOCF) betrachtet). Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt. anhand der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle innerhalb von 24 Wochen Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz aus den adjustierten Mittelwerten der HbA1c-Werte in Woche 24 bzw. Woche 52 und dem adjustierten Mittelwert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (Analysis of covariance, ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen danach gemessenen Wert hatten (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes“ ist somit in der Studie niedrig.

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.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SE)	Endwert Mittelwert % (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* % (SE)	
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen [°]	134	8,58 (0,075)	7,83 (0,089)	-0,75 (0,071)	72	8,61 (0,099)	8,19 (0,112)	-0,41 (0,097)	-0,34 (0,120) [-0,58;-0,10]
24 Wochen ^{°°}	134	8,58 (0,075)	7,81 (0,088)	-0,77 (0,072)	72	8,61 (0,099)	8,12 (0,109)	-0,48 (0,098)	-0,29 (0,122) [-0,53;-0,05]
52 Wochen ^{°°}	114	8,58 (0,075)	7,89 (0,093)	-0,69 (0,079)	72	8,61 (0,099)	8,21 (0,117)	-0,39 (0,108)	-0,30 (0,134) [-0,57;-0,04]
Repeated-Measures-Modell									
24 Wochen ^{°°}	134	8,58 (0,075)	n.b.	-0,77 (0,070)	72	8,61 (0,099)	n.b.	-0,49 (0,096)	-0,29 (0,118) [-0,52;-0,05]
52 Wochen ^{°°}	114	8,58 (0,075)	n.b.	-0,69 (0,072)	72	8,61 (0,099)	n.b.	-0,39 (0,099)	-0,30 (0,122) [-0,54;-0,06]

* adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen, ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Die Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen signifikant besser als unter Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo unabhängig ob die Insulindosis erhöht wurde oder nicht. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden die Studienabbrüche (aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle) erhoben.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
Nach 24 Wochen ^{oo}		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	24 (17,6)
Insulin+Metformin+Placebo	73	20 (27,4)
OR [95%-KI]		0,64 [0,38;1,08]

^{oo} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle wurden häufiger bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten beobachtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Hypoglykämien – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 / 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24 / 52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL sank und symptomatisch war. Patientenberichtete Hypoglykämien waren symptomatisch und wurden vom Patienten bei den einzelnen Visiten angegeben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Treated Subjects).

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 4-24: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	136 18 (12,2)	73 12 (16,4)	0,78 [0,35;1,71]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	136 19 (14,0)	73 13 (17,8)	0,75 [0,35;1,62]
52 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	136 25 (18,4)	73 16 (21,9)	0,80 [0,40;1,62]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen, ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-25: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie CV181057	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
24 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie [°]	136 8 (5,9)	73 0	9,72 [0,55;170,90]
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	136 8 (5,9)	73 1 (1,4)	4,50 [0,55;36,70]
52 Wochen	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
Patienten mit mind. einer Hypoglykämie ^{°°}	136 12 (8,8)	73 2 (2,7)	3,44 [0,75;15,79]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen, ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Die Gesamtraten der patientenberichteten beziehungsweise der bestätigten Hypoglykämien unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
CV181057	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung 2. Anhand von Responder-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 und 52 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24/52 erreicht haben (LOCF) <p>Daten wurden unabhängig und abhängig von einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckersenkung“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial in der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Auch für die Responder-Analyse kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

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.

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
Insulin+Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin+Placebo				
CV181057				
24 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
52 Wochen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA, auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht BGSM bezieht. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (sprich >0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes wurde bei den Patienten, die eine Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ kein Zusatznutzen vor.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
24 Wochen [°]	134 8 (6,0)	72 1 (1,4)	4,51 [0,55;36,78]
24 Wochen ^{°°}	134 8 (6,0)	72 1 (1,4)	4,51 [0,55;36,78]
52 Wochen ^{°°}	134 5 (3,7)	72 0	6,16 [0,34;112,97]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
24 Wochen [°]	134 16 (11,9)	72 4 (5,6)	2,31 [0,74;7,18]
24 Wochen ^{°°}	134 16 (11,9)	72 5 (6,9)	1,82 [0,64;5,18]
52 Wochen ^{°°}	134 19 (14,2)	72 5 (6,9)	2,21 [0,79;6,20]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

In der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe erreichten mehr Patienten als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe einen HbA1c-Wert von unter 6,5% / 7% ohne eine Hypoglykämie, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Daher lagen in der zusätzlichen Operationalisierung der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle keine signifikanten Unterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.4 Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis (Patienten schrieben täglich ihre Insulindosis mittels eines Tagebuchs auf und brachten es zu den jeweiligen Visiten mit) vom Ausgangswert bis Woche 24 / 52. Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der täglichen Insulindosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung der täglichen Insulindosis wurde anhand der Differenz der täglichen mittleren Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen danach gemessenen Wert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Veränderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem Repeated-Measures-Modell untersucht.

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.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SE)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SE)	Veränderung (in %) Mittelwert* IE/Tag (SE)	
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen ^{oo}	134	52,8 (1,89)	54,1 (1,96)	1,3 (0,70)	73	54,7 (2,38)	58,7 (2,65)	4,1 (0,95)	-2,7 (1,18) [-5,0;-0,4]
52 Wochen ^{oo}	134	52,78 (1,893)	57,63 (2,216)	4,88 (1,108)	73	54,66 (2,382)	61,16 (2,989)	6,46 (1,501)	-1,58 (1,866) [-5,26;2,09]
Repeated-Measures-Modell									
24 Wochen ^{oo}	134	52,8 (1,89)	n.b.	1,43 (0,774)	73	52,8 (1,89)	n.b.	4,27 (1,059)	-2,84 (1,313) [-5,41;-0,26]
52 Wochen ^{oo}	134	52,78 (1,893)	n.b.	5,38 (0,798)	73	52,78 (1,893)	n.b.	7,24 (1,097)	-1,86 (1,357) [-4,52;0,81]

* adjustiert nach Ausgangswert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet

^{oo} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Die Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin war bezüglich der Veränderung der Insulindosis nach 24 Wochen signifikant besser als die Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo. Patienten mit Insulin+Metformin+Saxagliptin hatten eine geringe Dosiserhöhung von 1,3 Einheiten/Tag, wohingegen die Patienten mit Insulin+Metformin+Placebo ihre Insulindosis um 4,1 Einheiten/Tag erhöhten. Das sind rund 5% Insulindosiseinsparung durch den Zusatz von Saxagliptin. Nach 52 Wochen war die Insulindosiserhöhung bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten (+6,46 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert) höher als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten (+4,88 Einheiten/Tag im Vergleich zum Ausgangswert); jedoch war der Unterschied nicht mehr signifikant. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.5 Gewichtsveränderung – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
CV181057	1. Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24/52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wurde ein Repeated-Measures-Modell durchgeführt. 2. Anhand einer Responder-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mehr als 7% nach Woche 52 (Post-hoc-Berechnung). Daten wurden unabhängig und abhängig von einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

LOCF: Last Observation Carried Forward

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte des Körpergewichts in Woche 24 und Woche 52 des adjustierten Mittelwertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen danach gemessenen Wert hatten, analysiert wurden (Randomized Subjects). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde noch eine Repeated-Measures-Analyse durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit in der Studie niedrig.

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SE)	Endwert Mittelwert kg (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* kg (SE)	
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin				Insulin+Metformin+Placebo				
LOCF									
24 Wochen [°]	136	91,73 (1,547)	91,47 (1,547)	-0,25 (0,191)	73	89,82 (1,612)	89,64 (1,595)	-0,21 (0,261)	-0,04 (0,324) [-0,68;0,60]
24 Wochen ^{°°}	136	91,73 (1,547)	91,44 (1,526)	-0,28 (0,216)	73	89,82 (1,612)	89,58 (1,628)	-0,26 (0,294)	-0,02 (0,365) [-0,74;0,70]
52 Wochen ^{°°}	136	91,73 (1,547)	92,07 (1,538)	0,35 (0,285)	73	89,82 (1,612)	89,65 (1,668)	-0,19 (0,389)	0,54 (0,482) [-0,41;1,49]
Repeated-Measures-Modell:									
24 Wochen ^{°°}	136	91,73 (1,547)	n.b.	-0,30 (0,214)	73	89,82 (1,612)	n.b.	-0,29 (0,294)	-0,01 (0,363) [-0,72;0,70]
52 Wochen ^{°°}	136	91,73 (1,547)	n.b.	0,45 (0,202)	73	89,82 (1,612)	n.b.	-0,23 (0,303)	0,68 (0,375) [-0,06;1,41]

* adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI:Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Weder in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe noch in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe hatten die Patienten nennenswerte Gewichtsveränderungen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen Insulin+Metformin+Saxagliptin und Insulin+Metformin+Placebo war nicht signifikant. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% ihres Ausgangsgewichts erhoben.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]	136	2 (1,5)	73	0	2,73 [0,13;57,67]
24 Wochen ^{°°}	136	2 (1,5)	73	0	2,73 [0,13;57,67]
52 Wochen ^{°°}	136	2 (1,5)	73	2 (2,7)	0,53 [0,07;3,84]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Die zusätzliche Operationalisierung zeigte ebenfalls, dass eine Gewichtszunahme von mehr als 7% des Körpergewichts während der Studie nur selten vorkam. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
CV181057	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in der Studie vorhandenen Definitionen verwendet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Treated Subjects). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057[§]				
Nach 24 Wochen[•]				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	73 (53,7)	6 (4,4)	3 (2,2)
Insulin+Metformin+Placebo	73	42 (57,5)	5 (6,8)	2 (2,7)
Saxa vs. Placebo OR [95%-KI]		0,86 [0,48;1,52]	0,63 [0,18;2,13]	0,80 [0,13;4,90]
Nach 24 Wochen^{°°}				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	76 (55,9)	8 (5,9)	4 (2,9)
Insulin+Metformin+Placebo	73	44 (60,3)	6 (8,2)	2 (2,7)
Saxa vs. Placebo OR [95%-KI]		0,83 [0,47;1,49]	0,70 [0,23;2,09]	1,08 [0,19;6,02]
Nach 52 Wochen^{°°}				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	85 (62,5)	11 (8,1)	5 (3,7)
Insulin+Metformin+Placebo	73	49 (67,1)	10 (13,7)	2 (2,7)
Saxa vs. Placebo OR [95%-KI]		0,82 [0,45;1,49]	0,55 [0,22;1,38]	1,35 [0,26;7,16]

[°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; [§] Unerwünschte Ereignisse (alle Kategorien) sind inklusive der Hypoglykämien.
OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und bei der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.7 Kardiale Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CV181057	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen und innerhalb von 52 Wochen Die Definition der kardialen Ereignisse basiert auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms. Daten wurden unabhängig und abhängig einer Insulindosiserhöhung ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CV181057	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiale Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse erfolgte im Zusammenhang mit der Erhebung der unerwünschten Ereignisse und wurde anhand einer vordefinierten Liste der Preferred Terms bestimmt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Treated Subjects).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen*		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	5 (3,7)
Insulin+Metformin+Placebo	73	1 (1,4)
Saxa vs.Placebo OR [95%-KI]		2,75 [0,31;23,98]
Nach 24 Wochen^{oo}		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	5 (3,7)
Insulin+Metformin+Placebo	73	1 (1,4)
Saxa vs.Placebo OR [95%-KI]		2,75 [0,31;23,98]
Nach 52 Wochen^{oo}		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	136	8 (5,9)
Insulin+Metformin+Placebo	73	2 (2,7)
Saxa vs.Placebo OR [95%-KI]		2,22 [0,46;10,73]

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten;

Das Auftreten von kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen sehr gering und es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Für alle Endpunkte werden Subgruppenanalysen für die folgenden per Protokoll definierten Merkmale dargestellt:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre)

Die Wahl der Altersgrenzen beruht darauf, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) den älteren Patienten als in der Regel älter als 65 Jahre definiert (Hader et al., 2004). Das entspricht den oben dargestellten a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene (<65 Jahre) und ältere (≥ 65 Jahre) Patienten dargestellt werden.

Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2011):

- Normale Blutglukoseregulation,
- Gestörte Glukosetoleranz,
- Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird,
- Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt
- Typ-1-Diabetiker, für den die äußere Insulinzufuhr lebensnotwendig ist.

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Die nachfolgenden Subgruppen-Analysen wurden für die Zielpopulation alle post-hoc berechnet.

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE	Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE	Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin	Insulin+Metformin+Placebo	
24 Wochen[°]			
<65	101 -0,74 0,083 0,145	58 -0,39 0,109	-0,35 (0,136) [-0,62;-0,08]
≥65	33 -0,79	14 -0,50 0,222	-0,29 (0,264) [-0,81;0,23]
Interaktionstest**			p=0,832
24 Wochen^{°°}			
<65	101 -0,76 0,084	58 -0,47 0,110	-0,29 (0,138) [-0,57;-0,02]
≥65	33 -0,81 0,147	14 -0,55 0,224	-0,26 (0,267) [-0,79;0,27]
Interaktionstest**			p=0,914
52 Wochen			
<65	101 -0,68 0,092	58 -0,37 0,121	-0,31 (0,152) [-0,61;-0,01]
≥65	33 -0,73 0,162	14 -0,46 0,247	-0,27 (0,294) [-0,85;0,31]
Interaktionstest**			p=0,913

SE: Standardfehler, * adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, ** Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
<65		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	23 (22,3)
Insulin+Metformin+Placebo	59	16 (27,1)
OR [95%-KI]		0,82 [0,47;1,43]
≥65		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	33	1 (3,0)
Insulin+Metformin+Placebo	14	4 (28,6)
OR [95%-KI]		0,11 [0,01;0,87]
Interaktionstest*		I ² =70,8%; p=0,06

[°] Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten * Eigene Berechnung

Bezüglich der zusätzlichen Operationalisierung zeigte sich eine signifikante Interaktion, die aber aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der über 65jährigen nicht als ein valides Ergebnis angesehen werden kann.

4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Gruppen- unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin			Insulin+Metformin +Placebo			
24 Wochen[°]							
männlich	53	-0,70	0,113	34	-0,52	0,142	-0,18 (0,181) [-0,54;0,18]
weiblich	81	-0,79	0,092	38	-0,32	0,134	-0,47 (0,162) [-0,79;-0,15]
Interaktionstest**							p=0,233
24 Wochen^{°°}							
männlich	53	-0,71	0,115	34	-0,55	0,143	-0,16 (0,184) [-0,52;0,20]
weiblich	81	-0,81	0,093	38	-0,42	0,136	-0,39 (0,165) [-0,72;-0,07]
Interaktionstest**							p=0,352
52 Wochen^{°°}							
männlich	53	-0,56	0,126	34	-0,57	0,157	0,00 (0,201) [-0,39;0,40]
weiblich	81	-0,77	0,102	38	-0,22	0,148	-0,55 (0,180) [-0,90;-0,19]
Interaktionstest**							p=0,041

* adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; SE: Standardfehler; ** Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; ° Daten ohne die Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle ergab sich nach 24 Wochen keine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Nach 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein signifikantes Ergebnis und somit einen Beleg für eine Effektmodifikation. Dabei zeigte sich bei den Männern kein signifikanter Unterschied, wohingegen sich bei den Frauen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo zeigte.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, N/n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen^o		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	10 (18,5)
Insulin+Metformin+Placebo	34	8 (23,5)
OR [95%-KI]		0,79 [0,34;1,80]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	14 (17,1)
Insulin+Metformin+Placebo	39	12 (30,8)
OR [95%-KI]		0,55 [0,28;1,08]
Interaktionstest*		I ² =0%, p=0,52

^o Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten * Eigene Berechnung

In der zusätzlichen Operationalisierung konnte kein Hinweis auf eine Effektmodifikation festgestellt werden.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen*					
<65	103	10 (9,7)	59	8 (13,6)	0,69 [0,25;1,85]
≥65	33	6 (18,2)	14	1 (7,1)	2,89 [0,31;26,55]
Interaktionstest*					p=0,24
24 Wochen^{°°}					
<65	103	11 (10,7)	59	9 (15,3)	0,66 [0,26;1,71]
≥65	33	6 (18,2)	14	1 (7,1)	2,89 [0,31;26,55]
Interaktionstest*					p=0,23
52 Wochen^{°°}					
<65	103	14 (13,6)	59	12 (20,3)	0,62 [0,26;1,44]
≥65	33	7 (21,2)	14	2 (14,3)	1,62 [0,29;8,97]
Interaktionstest*					p=0,32

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-49: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen*					
<65	103	5 (4,9)	59	0 (0,0)	6,64 [0,36;122,33]
≥65	33	3 (9,1)	14	0 (0,0)	3,33 [0,16;68,77]
Interaktionstest*					p=0,75
24 Wochen^{°°}					
<65	103	5 (4,9)	59	1 (1,7)	2,96 [0,34;25,95]
≥65	33	3 (9,1)	14	0 (0,0)	3,33 [0,16;68,77]
Interaktionstest*					p=0,95
52 Wochen^{°°}					
<65	103	8 (7,8)	59	2 (3,4)	2,40 [0,49;11,70]
≥65	33	4 (12,1)	14	0 (0,0)	4,42 [0,22;87,85]
Interaktionstest					p=0,72

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen, °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der Hypoglykämien ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-50: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
männlich	54	9 (16,7)	34	5 (14,7)	1,16 [0,35;3,81]
weiblich	82	7 (8,5)	39	4 (10,3)	0,82 [0,22;2,97]
Interaktionstest*					p=0,70
24 Wochen^{°°}					
männlich	54	9 (16,7)	34	6 (17,6)	0,93 [0,30;2,91]
weiblich	82	8 (9,8)	39	4 (10,3)	0,95 [0,27;3,35]
Interaktionstest*					p=0,99
52 Wochen^{°°}					
männlich	54	12 (22,2)	34	8 (23,5)	0,93 [0,33;2,57]
weiblich	82	9 (11,0)	39	6 (15,4)	0,68 [0,22;2,06]
Interaktionstest*					p=0,68

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-51: Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio [95%-KI]
	N / n (%)		N / n (%)		
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen*					
männlich	54	4 (7,4)	34	0 (0,0)	6,15 [0,32;117,90]
weiblich	82	4 (4,9)	39	0 (0,0)	4,53 [0,24;86,24]
Interaktionstest*					p=0,89
24 Wochen^{oo}					
männlich	54	4 (7,4)	34	1 (2,9)	2,64 [0,28;24,67]
weiblich	82	4 (4,9)	39	0 (0,0)	4,53 [0,24;86,24]
Interaktionstest*					p=0,77
52 Wochen^{oo}					
männlich	54	5 (9,3)	34	1 (2,9)	3,37 [0,38;30,15]
weiblich	82	7 (8,5)	39	1 (2,6)	3,55 [0,42;29,88]
Interaktionstest*					p=0,97

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der Hypoglykämien ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

4.3.1.3.2.5 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio [95%-KI]
	N / n (%)		N / n (%)		
CV181057	Insulin+ Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[•]					
<65	101	7 (6,9)	58	0 (0,0)	9,29 [0,52;165,62]
≥65	33	1 (3,0)	14	1 (7,1)	0,41 [0,02;6,99]
Interaktionstest*					p=0,11
24 Wochen^{°°}					
<65	101	7 (6,9)	58	0 (0,0)	9,29 [0,52;165,62]
≥65	33	1 (3,0)	14	1 (7,1)	0,41 [0,02;6,99]
Interaktionstest*					p=0,11
52 Wochen^{°°}					
<65	101	4 (4,0)	58	0 (0,0)	5,40 [0,29;102,11]
≥65	33	1 (3,0)	14	0 (0,0)	1,34 [0,05;34,86]
Interaktionstest*					p=0,53

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+ Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
<65	101	11 (10,9)	58	2 (3,4)	3,42 [0,73;16,01]
≥65	33	5 (15,2)	14	2 (14,3)	1,07 [0,18;6,31]
Interaktionstest*					p=0,33
24 Wochen^{°°}					
<65	101	11 (10,9)	58	3 (5,2)	2,24 [0,60;8,39]
≥65	33	5 (15,2)	14	2 (14,3)	1,07 [0,18;6,31]
Interaktionstest*					p=0,51
52 Wochen^{°°}					
<65	101	14 (13,9)	58	5 (8,6)	1,71 [0,58;5,01]
≥65	33	5 (15,2)	14	0 (0,0)	5,60 [0,29;108,36]
Interaktionstest*					p=0,45

* Eigene Berechnung; [°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen ein signifikantes Ergebnis zum Faktor Alter. Dieser Effekt war jedoch nur quantitativ und war somit nicht fazitrelevant. Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben, ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

4.3.1.3.2.6 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
männlich	53	1 (1,9)	34	0 (0,0)	1,97 [0,08;49,80]
weiblich	81	7 (8,6)	38	1 (2,6)	3,50 [0,42;29,51]
Interaktionstest*					p=0,77
24 Wochen^{°°}					
männlich	53	1 (1,9)	34	0 (0,0)	1,97 [0,08;49,80]
weiblich	81	7 (8,6)	38	1 (2,6)	3,50 [0,42;29,51]
Interaktionstest*					p=0,77
52 Wochen^{°°}					
männlich	53	1 (1,9)	34	0 (0,0)	1,97 [0,08;49,80]
weiblich	81	4 (4,9)	38	0 (0,0)	4,47 [0,23;85,18]
Interaktionstest*					p=0,71

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin +Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen [°]					
männlich	53	4 (7,5)	34	2 (5,9)	1,31 [0,23;7,55]
weiblich	81	12 (14,8)	38	2 (5,3)	3,13 [0,66;14,75]
Interaktionstest*					p=0,46
24 Wochen ^{°°}					
männlich	53	4 (7,5)	34	2 (5,9)	1,31 [0,23;7,55]
weiblich	81	12 (14,8)	38	3 (7,9)	2,03 [0,54;7,66]
Interaktionstest*					p=0,69
52 Wochen ^{°°}					
männlich	53	5 (9,4)	34	3 (8,8)	1,08 [0,24;4,83]
weiblich	81	14 (17,3)	38	2 (5,3)	3,76 [0,81;17,47]
Interaktionstest*					p=0,25

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Daher wurde auch die signifikante Effektmodifikation durch das Geschlecht bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (siehe 4.3.1.3.2.2) nicht als fazitrelevant angesehen.

4.3.1.3.2.7 Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen^{oo}							
<65	101	1,9	0,75	59	5,2	0,99	-3,3 (1,24) [-5,7;-0,8]
≥65	33	-0,4	1,66	14	-0,7	2,55	0,3 (3,05) [-5,9;6,4]
Interaktionstest**							p=0,27
52 Wochen^{oo}							
<65	101	6,00	1,261	59	7,83	1,649	-1,83 (2,076) [-5,93;2,26]
≥65	33	1,46	2,205	14	0,63	3,397	0,83 (4,048) [-7,15;8,81]
Interaktionstest**							p=0,56

SE: Standardfehler; * adjustierte Änderung der Insulindosis (in IE/Tag) im Vergleich zum Ausgangswert, ** Eigene Berechnung ^{oo} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis.

4.3.1.3.2.8 Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen^{°°}							
männlich	54	2,8	1,06	34	5,3	1,34	-2,5 (1,71) [-5,9;0,9]
weiblich	80	0,4	0,92	39	2,9	1,32	-2,5 (1,62) [-5,7;0,7]
Interaktionstest**							p=1,00
52 Wochen							
männlich	54	6,36	1,742	34	8,62	2,210	-2,26 (2,807) [-7,79;3,28]
weiblich	80	3,86	1,433	39	4,60	2,052	-0,74 (2,498) [-5,67;4,18]
Interaktionstest**							p=0,69

SE: Standardfehler, *adjustierte Änderung der Insulindosis (in IE/Tag) im Vergleich zum Ausgangswert, ** Eigene Berechnung ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Veränderung der täglichen Insulindosis.

4.3.1.3.2.9 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen[•]							
<65	103	-0,22	0,220	59	-0,07	0,291	-0,15 (0,365) [-0,87;0,57]
≥65	33	-0,33	0,389	14	-0,77	0,596	0,45 (0,712) [-0,96;1,85]
Interaktionstest**							p=0,460
24 Wochen[°]							
<65	103	-0,27	0,249	59	-0,15	0,329	-0,12 (0,413) [-0,94;0,69]
≥65	33	-0,33	0,439	14	-0,75	0,674	0,42 (0,804) [-1,17;2,00]
Interaktionstest**							p=0,552
52 Wochen							
<65	103	0,37	0,329	59	-0,20	0,435	0,57 (0,546) [-0,51;1,64]
≥65	33	0,30	0,581	14	-0,14	0,891	0,44 (1,064) [-1,65;2,54]
Interaktionstest*							p=0,918

SE: Standardfehler; * adjustierte Änderung des Körpergewichts (in kg) im Vergleich zum Ausgangswert; ** Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen;

°° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
<65	103	2 (1,9)	59	0 (0,0)	2,93 [0,14;62,09]
≥65	33	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest*					Nicht berechenbar
24 Wochen^{°°}					
<65	103	2 (1,9)	59	0 (0,0)	2,93 [0,14;62,09]
≥65	33	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest*					Nicht berechenbar
52 Wochen^{°°}					
<65	103	1 (1,0)	59	2 (3,4)	1,74 [0,07;43,43]
≥65	33	1 (3,0)	14	0 (0,0)	1,34 [0,05;34,86]
Interaktionstest*					p=0,91

* Eigene Berechnung; [°] Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; ^{°°} Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

4.3.1.3.2.10 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin			Insulin+Metformin+Placebo			
24 Wochen[°]							
männlich	54	-0,27	0,311	34	-0,12	0,387	-0,16 (0,490) [-1,12;0,81]
weiblich	82	-0,23	0,249	39	-0,29	0,365	0,06 (0,437) [-0,80;0,92]
Interaktionstest*							p=0,741
24 Wochen^{°°}							
männlich	54	-0,26	0,350	34	-0,01	0,436	-0,24 (0,552) [-1,33;0,84]
weiblich	82	-0,30	0,281	39	-0,48	0,411	0,19 (0,492) [-0,78;1,16]
Interaktionstest**							p=0,561
52 Wochen							
männlich	54	0,17	0,462	34	0,30	0,575	-0,13 (0,727) [-1,57;1,30]
weiblich	82	0,47	0,370	39	-0,62	0,541	1,09 (0,648) [-0,18;2,37]
Interaktionstest**							p=0,209

SE: Standardfehler, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert, ** Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
CV181057	Insulin+Metformin+Saxagliptin		Insulin+Metformin+Placebo		
24 Wochen[°]					
männlich	54	0 (0,0)	34	0 (0,0)	Nicht berechenbar 2,45 [0,12;52,33]
weiblich	82	2 (2,4)	39	0 (0,0)	
Interaktionstest*					Nicht berechenbar
24 Wochen^{°°}					
männlich	54	0 (0,0)	34	0 (0,0)	Nicht berechenbar 2,45 [0,12;52,33]
weiblich	82	2 (2,4)	39	0 (0,0)	
Interaktionstest*					Nicht berechenbar
52 Wochen					
männlich	54	0 (0,0)	34	2 (5,9)	0,12 [0,01;2,56]
weiblich	82	2 (2,4)	39	0 (0,0)	2,45 [0,12;52,33]
Interaktionstest*					p=0,17

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Bezüglich der zusätzlichen Operationalisierung (Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%) ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, der aber aufgrund der geringen Ereignisraten nicht fazitrelevant ist.

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057[§]				
Nach 24 Wochen[•]				
<65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	56 (54,4)	5 (4,9)	3 (2,9)
Insulin+Metformin+Placebo	59	33 (55,9)	3 (5,1)	2 (3,4)
OR [95%-KI]		0,94 [0,49;1,79]	0,95 [0,22;4,14]	0,85 [0,14;5,27]
≥65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	33	17 (51,5)	1 (3,0)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	14	9 (64,3)	2 (14,3)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,59 [0,16;2,14]	0,19 [0,02;2,26]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		$I^2 = 0\%$; $p = 0,53$	$I^2 = 18\%$; $p = 0,27$	Nicht berechenbar
Nach 24 Wochen[°]				
<65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	59 (57,3)	7 (6,8)	4 (3,9)
Insulin+Metformin+Placebo	59	35 (59,3)	4 (6,8)	2 (3,4)
OR [95%-KI]		0,92 [0,48;1,76]	1,00 [0,28;3,58]	1,15 [0,20;6,48]
≥65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	33	17 (51,5)	1 (3,0)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	14	9 (64,3)	2 (14,3)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,59 [0,16;2,14]	0,19 [0,02;2,26]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		$I^2 = 0\%$; $p = 0,55$	$I^2 = 28\%$; $p = 0,24$	Nicht berechenbar
Nach 52 Wochen[°]				
<65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	63 (61,2)	7 (6,8)	5 (4,9)
Insulin+Metformin+Placebo	59	39 (66,1)	8 (13,6)	2 (3,4)
OR [95%-KI]		0,81 [0,41;1,58]	0,46 [0,16;1,35]	1,45 [0,27;7,74]
≥65				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	33	22 (66,7)	4 (12,1)	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo	14	10 (71,4)	2 (14,3)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,80 [0,20;3,14]	0,83 [0,13;5,14]	Nicht berechenbar
Interaktionstest*		$I^2 = 0\%$; $p = 0,99$	$I^2 = 0\%$; $p = 0,59$	Nicht berechenbar

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

§ Unerwünschte Ereignisse (alle Kategorien) sind inklusive der Hypoglykämien

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Anzahl der Studienabbrüche aufgrund

unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
CV181057[§]				
Nach 24 Wochen[°]				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	25 (46,3)	4 (7,4)	1 (1,9)
Insulin+Metformin+Placebo	34	17 (50,0)	4 (11,8)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,86 [0,37;2,04]	0,60 [0,14;2,58]	1,93 [0,08;48,86]
weiblich	82			
Insulin+Metformin+Saxagliptin	39	48 (58,5)	2 (2,4)	2 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo		25 (64,1)	1 (2,6)	2 (5,1)
OR [95%-KI]		0,79 [0,36;1,74]	0,95 [0,08;10,81]	0,46 [0,06;3,41]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,88$	$I^2=0\%$; $p=0,75$	$I^2=0\%$; $p=0,46$
Nach 24 Wochen^{°°}				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	26 (48,1)	4 (7,4)	1 (1,9)
Insulin+Metformin+Placebo	34	17 (50,0)	4 (11,8)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,93 [0,39;2,19]	0,60 [0,14;2,58]	1,93 [0,08;48,86]
weiblich	82			
Insulin+Metformin+Saxagliptin	39	50 (61,0)	4 (4,9)	3 (3,7)
Insulin+Metformin+Placebo		27 (69,2)	2 (5,1)	2 (5,1)
OR [95%-KI]		0,88 [0,40;1,93]	0,95 [0,17;5,42]	0,70 [0,11;4,39]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,92$	$I^2=0\%$; $p=0,69$	$I^2=0\%$; $p=0,59$
Nach 52 Wochen^{°°}				
männlich				
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	31 (57,4)	4 (7,4)	1 (1,9)
Insulin+Metformin+Placebo	34	21 (61,8)	7 (20,6)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,83 [0,35;2,01]	0,31 [0,08;1,15]	1,93 [0,08;48,86]
weiblich	82			
Insulin+Metformin+Saxagliptin	39	54 (65,9)	7 (8,5)	4 (4,9)
Insulin+Metformin+Placebo		28 (71,8)	3 (7,7)	2 (5,1)
OR [95%-KI]		0,76 [0,33;1,74]	1,12 [0,27;4,59]	0,95 [0,17;5,42]
Interaktionstest*		$I^2=0\%$; $p=0,88$	$I^2=42\%$; $p=0,19$	$I^2=0\%$; $p=0,70$

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

§ Unerwünschte Ereignisse (alle Kategorien) sind inklusive der Hypoglykämien

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter nach 24-wöchiger Behandlungsdauer. Nach 52 Wochen ergab der Interaktionstest ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, das aber aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht als fazitrelevant betrachtet werden kann.

4.3.1.3.2.13 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
<65		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	5 (4,9)
Insulin+Metformin+Placebo	59	1 (1,7)
OR [95%-KI]		2,96 [0,34;25,95]
≥65	33	
Insulin+Metformin+Saxagliptin	14	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo		0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
Interaktionstest*		Nicht berechenbar
Nach 24 Wochen^{°°}		
<65		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	5 (4,9)
Insulin+Metformin+Placebo	59	1 (1,7)
OR [95%-KI]		2,96 [0,34;25,95]
≥65	33	
Insulin+Metformin+Saxagliptin	14	0 (0,0)
Insulin+Metformin+Placebo		0 (0,0)
OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
Interaktionstest*		Nicht berechenbar
Nach 52 Wochen^{°°}		
<65		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	103	6 (5,8)
Insulin+Metformin+Placebo	59	2 (3,4)
OR [95%-KI]		1,76 [0,34;9,03]
≥65	33	
Insulin+Metformin+Saxagliptin	14	2 (6,1)
Insulin+Metformin+Placebo		0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,30 [0,10;51,06]
Interaktionstest*		I ² =0%, p=0,88

* Eigene Berechnung ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °°Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

§ Unerwünschte Ereignisse (alle Kategorien) sind inklusive der Hypoglykämien

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der Gesamtrate der kardialen Ereignisse.

4.3.1.3.2.14 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Kardiale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht stratifiziert (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
CV181057		
Nach 24 Wochen[°]		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	4 (7,4)
Insulin+Metformin+Placebo	34	1 (2,9)
OR [95%-KI]		2,64 [0,28;24,67]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	1 (1,2)
Insulin+Metformin+Placebo	39	0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,45 [0,06;36,50]
Interaktionstest*		I ² =0%, p=0,77
Nach 24 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	4 (7,4)
Insulin+Metformin+Placebo	34	1 (2,9)
OR [95%-KI]		2,64 [0,28;24,67]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	1 (1,2)
Insulin+Metformin+Placebo	39	0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,45 [0,06;36,50]
Interaktionstest*		I ² =0%, p=0,77
Nach 52 Wochen^{°°}		
männlich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	54	4 (7,4)
Insulin+Metformin+Placebo	34	2 (5,9)
OR [95%-KI]		1,28 [0,22;7,40]
weiblich		
Insulin+Metformin+Saxagliptin	82	4 (4,9)
Insulin+Metformin+Placebo	39	0 (0,0)
OR [95%-KI]		4,53 [0,24;86,24]
Interaktionstest*		I ² =0%, p=0,46

* Eigene Berechnung; ° Daten der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten, wurden ausgeschlossen; °° Daten einschließlich der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis erhielten

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Gesamtrate der kardialen Ereignisse.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT CV181057 war die Phase-III-Zulassungsstudie für Komboglyze in der Indikation Add-on-Kombination mit Insulin. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Insulin (≥ 30 Einheiten; ≤ 150 Einheiten) täglich alleine oder in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, eingeschlossen.

Für die **Zielpopulation** wurden die Ergebnisse der Teilpopulationen betrachtet, die eine Kombinationsbehandlung von Saxagliptin (5 mg) mit Insulin und Metformin (≥ 1700 mg) erhielten, und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin verglichen. Dabei werden im Folgenden nur die Ergebnisse der Patienten inklusiver einer Insulindosiserhöhung betrachtet.

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** ergaben sich nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo (MWD [95%-KI]: -0,29% [-0,53;-0,05]). Dieser Effekt blieb auch nach 52 Wochen bestehen (MWD [95%-KI]: -0,30% [-0,57;-0,04]). Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann. Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle traten häufiger bei den Insulin+Metformin+Placebo-Patienten als bei den Insulin+Metformin+Saxagliptin-Patienten auf, wobei der Unterschied nicht signifikant war (OR [95%-KI]: 0,64 [0,38;1,08]).

Es gab zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede für den Anteil an Patienten mit mindestens einer patientenberichteten **Hypoglykämie** (OR [95%-KI]: 0,75 [0,35;1,62] nach 24 Wochen und 0,80 [0,40;1,62] nach 52 Wochen) oder bestätigten Hypoglykämie (OR [95%-KI]: 4,50 [0,55;36,70] nach 24 Wochen und 3,44 [0,75;15,79] nach 52 Wochen).

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ kein Zusatznutzen vor. Dies bestätigen auch die Ergebnisse des Composite-Endpunktes „Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($< 6,5\%$ / $< 7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien“. Zu keinem Zeitpunkt gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten, der diesen Endpunkt erreicht hat, war jedoch in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe höher.

Für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ ergab sich ein Beleg auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht nach 52 Wochen ($p=0,041$) welcher das Fazit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ nicht ändert. Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen ein signifikantes Ergebnis zum Faktor Alter. Dieser Effekt war jedoch nur quantitativ und war somit nicht fazitrelevant.

Während Patienten, die mit Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurden, mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+4,1 IE/Tag nach 24 Wochen und +6,46 IE/Tag nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert), stieg die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten vor allem nach 24 Wochen nur geringfügiger an (+1,3 IE/Tag nach 24 Wochen und +4,88 IE/Tag nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert). Dieser Unterschied in der benötigten Insulindosis war nach 24 Wochen auch statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,7 [-5,0;-0,4]). Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Das Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ gab es keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter oder Geschlecht.

Bezüglich dem Endpunkt „**Gewichtsveränderungen**“ gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,02 [-0,74;0,70] nach 24 Wochen und 0,54 [-0,41;1,49] nach 52 Wochen). Beide Gruppen konnten das Ausgangsgewicht relativ konstant halten. Das bestätigen auch die Ergebnisse mit dem Repeated-Measures-Modell. Auch bei der Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7% gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dieses Ereignis trat jedoch extrem selten auf (bei 2 (1,5%) Patienten in der Insulin+Metformin+Saxagliptin-Gruppe und keinem Patienten in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe).

Für die Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter oder Geschlecht. Bezüglich der zusätzlichen Operationalisierung (Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%) ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, der aber aufgrund der geringen Ereignisraten nicht valide ist.

Bezüglich des Auftretens von **unerwünschten Ereignissen**, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede. Das Auftreten von kardialen Ereignissen war sehr gering. Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation gab es lediglich nach 52 Wochen für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die aber aufgrund des gleichgerichteten Effekts als nicht fazitrelevant betrachtet werden kann.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-70: 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)
<Studie 1>	

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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.

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. Benennen Sie

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

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-G. 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-G.

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der

Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine weiteren Unterlagen vorgelegt.

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.

In die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze in der Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Insulin und Metformin wurde die Studie CV181057 eingeschlossen. Diese ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib.

Die Studie stammt aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurde mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze) äquivalent zu der freien Kombination ist. Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze herangezogen werden.

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie CV181057 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Addition von Saxagliptin zu einer schon bestehenden Therapie mit Insulin und Metformin zu untersuchen. Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Surrogatparameter fanden hingegen keine Berücksichtigung. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

In die Studie CV181057 wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzuckerkontrolle mit Insulin oder in Kombination mit Insulin+Metformin nicht ausreichend kontrolliert wurde. Für die Nutzenbewertung wurde nur eine Teilpopulation der Studie untersucht, da diese nur die Kombination von Metformin+Saxagliptin (zu bewertendes Arzneimittel Komboglyze) bzw. Metformin+Placebo (zweckmäßige Vergleichstherapie) jeweils in Kombination mit Insulin untersucht. Eine weitere Reduzierung der Teilpopulation war aufgrund der zugelassenen Dosierung von Komboglyze (2 x täglich Komboglyze 2,5 mg/850 mg oder Komboglyze 2,5 mg/1000 mg) notwendig. Es wurden in beide Behandlungsgruppen Patienten ausgeschlossen, die Metformin <1700 mg/Tag erhielten, da diese Dosierung unter per Zulassung empfohlenen Anwendung von Komboglyze nicht erreichbar ist. Diese Subpopulation schmälert nicht die Evidenzstufe, da unter anderem auch eine gemäß Protokoll stratifizierte Randomisierung bezüglich der Metformin-Einnahme stattgefunden hat.

Zur Erfüllung der Anforderungen an das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur Post-hoc-Analysen durchgeführt worden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2011). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95% Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden post hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten / bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Komboglyze eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse, Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden müssen.

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. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Fragestellung dieses Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) zugelassen, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2012).

Die Indikation für eine Insulintherapie wird häufig nach Versagen der Therapie mit OAD gestellt, meist 5-10 Jahre nach Diabetes-Manifestation (AkdÄ, 2009). Die Insulinbehandlung wird dabei entweder als Monotherapie oder in Kombination mit OAD durchgeführt. Die Vorteile der Kombinationstherapie sind abhängig vom jeweiligen verwendeten OAD und können in der Einsparung der Insulindosis liegen und damit auch zur Vermeidung der bekannten Nebenwirkungen einer Insulintherapie wie Hypoglykämien, Gewichtszunahmen und Wassereinlagerungen beitragen.

Für die Blutzuckerkontrolle werden häufig sehr hohe Dosen der antihyperglykämischen Medikamente notwendig. Patienten, bei denen die Indikation für eine Insulintherapie besteht, befinden sich zumeist im fortgeschrittenen Stadium der Diabetes-Erkrankung. Eine Insulindosiserhöhung wird häufig über die Therapiedauer notwendig, um die glykämische Kontrolle zu gewährleisten. In der UKPDS-Studie (UKPDS 17) konnte nach 9-jähriger Studiendauer mittels Insulintherapie keine normnahe Einstellung des Blutzuckers ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien erreicht werden (Turner et al., 1996).

Vor dem Hintergrund der o. g. Aspekte scheinen viele OAD weniger geeignet zu sein, in Kombination mit Insulin das Therapieziel einer effektiven und langanhaltenden Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, zu erreichen. Gerade diese beiden unerwünschten Begleiterscheinungen treten häufig bei Sulfonylharnstoffen und Gliniden, Gewichtszunahmen auch bei Pioglitazon (in Deutschland nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig) auf. Bisher konnte nur durch die additive Gabe von Metformin ein günstiger Einfluss auf den Gewichtsverlauf und die Insulindosis erzielt werden (Matthaei et al., 2009).

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Insulin in Kombination mit Metformin als Add-on-Therapie zu Insulin+Metformin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen.

Eine solche Behandlungsoption stellt Saxagliptin dar, ein Wirkstoff aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren die

Insulinsekretion glukoseabhängig und hemmen die Glukagonsekretion. Saxagliptin senkt so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration.

Komboglyze ist eine Fixkombination aus Metforminhydrochlorid IR und Saxagliptin. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und –verwertung). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (DeFronzo et al., 2009), (EMA, 2011). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin IR und Saxagliptin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (EMA, 2011).

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, die Änderung der täglichen Insulindosis, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse sowie die kardialen Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür wurde auch der zusammengesetzte Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen. Für die Beurteilung der Hypoglykämieraten muss das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und gemeinsam betrachtet werden, um beurteilen zu können, ob geringere Hypoglykämieraten nicht möglicherweise lediglich auf eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zurückzuführen sind.

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, die mit Insulin sowie mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden. Dabei werden im Folgenden nur die Ergebnisse der Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung betrachtet.

Beschreibung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf der RCT CV181057, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Addition von Saxagliptin zu einer schon bestehenden Therapie mit Insulin und Metformin in der Zielpopulation untersucht (Insulin+Metformin+Saxagliptin im Vergleich mit der Kombination Insulin+Metformin+Placebo).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der DDG empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Kann dieser Zielwert unter einer Kombinationstherapie mit OAD oder OAD und GLP-1-Agonisten nicht erreicht werden,

wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen (Matthaei et al., 2009). In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), einer großen klinischen Studie, wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Die Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, war in der Gruppe der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten signifikant besser als in der mit Insulin+Metformin+Placebo behandelten Gruppe (MWD [95% KI]: -0,29% [-0,53;-0,05] nach 24 Wochen und -0,30% [-0,57;-0,04] nach 52 Wochen). Allerdings lagen die Konfidenzintervalle nicht vollständig unter -0,35%, sodass aus den Ergebnissen kein Vorteil abgeleitet werden kann.

Hinsichtlich der patientenberichteten und der bestätigten Hypoglykämien zeigte sich weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei der Anzahl der Patienten, die ohne das Auftreten von Hypoglykämien einen HbA1c-Zielwert von unter 6,5% bzw. 7,0% erreicht haben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ kein Zusatznutzen vor.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, besteht zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (AkdÄ, 2009). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten könne Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011). Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

Während Patienten, die mit Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurden, mehr Insulin zur Blutzuckereinstellung benötigten, stieg die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten geringfügiger an. Dieser Unterschied war nach 24 Wochen statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,7 IE/Tag [-5,0;-0,4]). Nach 52 Wochen blieb dieser Effekt tendenziell erhalten, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Für die Veränderung der täglichen Insulindosis ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Freemantle et al., 2008). Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen sind diesbezüglich eher ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Pioglitazon (AkdÄ, 2009) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fand sich bei der Gewichtsveränderung weder nach 24 noch nach 52 Wochen. Beide Gruppen konnten das Ausgangsgewicht relativ konstant halten. Dies gilt auch für die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%, die in beiden Behandlungsgruppen sehr niedrig war.

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der Therapieoptionen.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sowie der kardialen Ereignisse

Sowohl die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse als auch das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse waren während der Behandlung mit Insulin+Metformin+Saxagliptin und mit Insulin+Metformin+Placebo nicht statistisch unterschiedlich. Das gleiche gilt für die Gesamtrate kardialer Ereignisse. Auch hier ergibt sich daher kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Für keinen der in der Zusatznutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Insulin+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo durch die Faktoren Alter oder Geschlecht.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Anhand der RCT CV181057 konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Metformin den Blutzucker weiter senken kann, ohne die Rate der Hypoglykämien oder unerwünschten Ereignisse zu erhöhen, wobei es zu einer kurzfristigen Einsparung der Insulindosis kommt. Das positive Wirksamkeits-/Verträglichkeitsverhältnis stellt einen Nutzen dar und in der Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer eine Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, auch einen geringen Zusatznutzen dar. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass für viele ältere Patienten die Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), welche in dieser Situation die einzige zweckmäßige Therapieoption darstellen würde, eine regelrechte Herausforderung darstellt.

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 18 Jahren und älter, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin und Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Gering

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
--	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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

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

- 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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Studie	Titel	Datenquelle
CV181057	<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin.</i>	(Bristol-Myers Squibb, 2011)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb. 2012. Fachinformation Komboglyze.
- [3] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [4] Bristol-Myers Squibb. 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin.
- [5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [6] ClinicalTrials.gov. 2012a. *Safety and Efficacy of Saxagliptin Plus Insulin With or Without Metformin* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757588> [Aufgerufen am 12.09.2012].
- [7] ClinicalTrials.gov. 2012b. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications (SAVOR- TIMI 53)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107886> [Aufgerufen am 5.10.2012].
- [8] ClinicalTrials.gov. 2012c. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 5.10.2012].
- [9] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*, 32, 1649-55.
- [10] EMA. 2011. EPAR Komboglyze.
- [11] Farmer, A. J., Oke, J., Stevens, R., et al. 2011. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 1136-41.
- [12] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [13] Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A., et al. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 62, 1391-6.
- [14] Hader, C., Beischer, W., Braun, A., et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 13, 31-56.
- [15] ICTRP Search Portal. 2012. *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications* [Online]. Adresse:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017358-10-HU>
[Aufgerufen am 5.10.2012].
- [16] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [17] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [18] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [19] Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., et al. 2010. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376, 419-30.
- [20] Kerner, W. & Brückel, J. 2011. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/20011* [Online]. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/PL_DD2011_Def_Klass_u_Diagnostik_des_DM.pdf.
- [21] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [22] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [23] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 405-12.
- [24] Turner, R., Cull, C. & Holman, R. 1996. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 124, 136-45.
- [25] UK Prospective Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [26] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Tabelle 4-77: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 3. September 2012

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	1947 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)(Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25943929
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	491472
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT")	360944
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	105343
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4295
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	491688
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	749
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	720
9	7 OR 8	749
10	6 AND 9	680
11	random?/(Ti;Ab)	667660
12	double-blind?/(Ti;Ab)	124067
13	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	276578
14	11 OR 12 OR 13	861174

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	10 AND 14	305
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	300
17	DT=Review	1812936
18	16 NOT 17	112
19	18 NOT SU=Medline	110

Tabelle 4-78: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 3. September 2012

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	1950 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22076762
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	316469
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	152234
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	73129
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4184
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	316943
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	181
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	12
9	7 OR 8	181
10	6 AND 9	147
11	DT=Randomized controlled trial	329604
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	389410
13	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	156637
14	11 OR 12 OR 13	615075
15	10 AND 14	62

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	62

Tabelle 4-79: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 3. September 2012

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	03.09.2012
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2012 Woche 36
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	672127
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	15822
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 02"; "DIABETES MELLITUS, NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETESMELLITUS, NONINSULIN DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2")	8742
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6735
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	362
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	15906
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	22
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	1
9	7 OR 8	22
10	6 AND 9	18
11	(10) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	18

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Die Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	27.8.2012
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND (Saxagliptin AND Metformin) OR Komboglyze [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	26

Da das Studienregister *clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	27.8.2012
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin AND Metformin OR Komboglyze [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	18

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-80 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes. 2009. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 51, 85-86.	Keine RCT
2	FAIRMAN, K. A. & CURTISS, F. R. 2009. Call for comparative effectiveness research: lowering A1c with sitagliptin, saxagliptin, or cinnamon. United States.	Keine RCT
3	FREEMAN, M. K. & FREEMAN, M. K. 2011. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. P and T, 36, 807-812.	Keine RCT
4	GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574.	Keine RCT
5	SCHEEN, A. J., RADERMECKER, R. P., SCHEEN, A. J. & RADERMECKER, R. P. 2010. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> , 375, 1410-1412.	Keine RCT
6	SCHMITZ, O. & SCHMITZ, O. 2008. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes - Still standing at the gate of dawn? <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 93, 375-377.	Keine RCT
7	WHALEN, K., ONGE, E. S., WHALEN, K. & ONGE, E. S. 2010. Saxagliptin (onglyza) for type 2 diabetes mellitus. <i>American Family Physician</i> , 81, 1483-1484.	Keine RCT
8	NOWICKI, M., RYCHLIK, I., HALLER, H., WARREN, M., SUCHOWER, L., GAUSE-NILSSON, I. & SCHUTZER, K. M. 2011. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. <i>Int J Clin Pract</i> , 65, 1230-9.	Falsche Patientenpopulation (keine Metformin-Vorbehandlung)

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
D1680C 00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov , 2012b) [EUCTR2009- 017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2012)	nein
CV1811 42	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov , 2012c)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 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 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181057

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>24 Wochen:</u> Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA1c Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch stabile Dosis an Insulin oder Insulin+Metformingabe (HbA1c $\leq 7\%$ und $\geq 11\%$) Sekundäre Ziele: Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten Veränderung des FPG bis zur 24. Woche Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24. Woche</p> <p><u>52 Wochen:</u> Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin mittels BMI, Gewicht, mittlerer Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle Sicherheit</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige Parallelstudie der Phase IIIb, Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Informed consent Diabetes mellitus Typ-2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Insulin oder Insulin+Metformingabe Alter ≥ 18 und ≤ 78 HbA1c $\geq 7,5$ und $\leq 11\%$ Stabile Insulingabe (≥ 30 und ≤ 150 Einheiten/tag) mit Variation $\leq 20\%$ der Tagesdosis für mindestens 8 Wochen bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening</p> <p>Insulintyp: <i>intermediate-acting</i>, schnellwirkendes und Mischinsulin</p> <p>Gleichbleibende Dosis an Metformin für mindestens 8 Wochen bis Screening</p> <p>Nüchtern C-Peptidwert $\geq 0,8$ ng/mL</p> <p>BMI ≤ 45 kg/m²</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen und nicht schwanger sein, zudem müssen Frauen im gebärfähigen Alter entsprechende Vorkehrungen zur Verhütung treffen</p> <p>72 Stunden vor Studienmedikation muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter, die keine akzeptablen Verhütungsmittel nehmen können oder möchten, Schwangere, Stillende</p> <p>Schlecht kontrollierte Diabetes mellitus Typ-2</p> <p>Gewichtsreduktion >10% die letzten 3 Monate vor Screening</p> <p>Vorerkrankungen an diabetischer Ketoazidose, hypoglykämisches nichtketotisches Koma, Her-Kreislaufkrankung, Hämoglobinopathie</p> <p>Gleichzeitige DPP4 Therapie oder ander Medikation, die in der Saxagliptinbroschüre aufgelistet ist</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit (10 Länder), 72 Zentren (9 Kanada, 2 Frankreich, 6 Ungarn, 7 Indien, 10 Mexiko, 7 Polen, 8 Russland, 5 Südafrika, 5 England, 13 USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>4 Wochen Lead-in Phase:</p> <p>Diät+ Übungsprogramm + offene Gabe von Insulin und Metformin (gleiche Dosisaufnahme wie vor Studienbeginn)</p> <p>24 Wochen:</p> <p>Weiterführung der offene Insulin+Metformingabe, zusätzlich Saxagliptin 5mg oder Placebo</p> <p>Keine andere Insulintypgabe möglich, Insulindosisänderung als Notfallmedikation</p> <p>52 Wochen:</p> <p>Weiterführung der Studienmedikation, aber Dosisanpassung und Änderung des Insulintyp möglich</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<p><u>24 Wochen:</u></p> <p>Primäres Ziel: Blutzuckerkontrolle und HbA_{1c} Veränderung durch Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen Glukosewertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung des FPG bis zur 24 Woche</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i> haben, definiert als HbA1c <7,0%</p> <p>Veränderung der mittleren Tagesdosis an Insulin bis zur 24 Woche</p> <p>Weitere Ziele:</p> <p>Veränderung des AUCs des postprandialen C-Peptid- und Glukagonwertes bis Woche 24 von 0 bis 120 min. und des PPGs als Antwort auf einen Glukosestoffwechselltest mittels standardisierten Mahlzeiten</p> <p>Veränderung der nüchtern C-Peptide und Glukagon</p> <p>Veränderung von Glukogan, C-Peptid und Glukosekonzentration nach 0, 30, 60, 120 und 180 min nach dem Essen</p> <p>Veränderung BMI und Gewicht</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen Notfallmedikation erhalten oder die Studie abgebrochen haben, aufgrund unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder steigendem Insulinbedarf</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen einen glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1creduktion um 0,5%</p> <p><u>52 Wochen:</u></p> <p>Effekt der Saxagliptin+Insulin gegen Placebo+Insulin mittels BMI, Gewicht, mittlerer Tagesdosis an Insulin und Blutzuckerkontrolle</p> <p>Sicherheit</p> <p>Erhebung:</p> <p>Laborparameter</p> <p>Tagebuchführung</p> <p>Vitalwerte</p> <p>Körperliche Untersuchung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	90% Power, mittlere Veränderung des HbA1c bis 24 Woche von 0,35%, Standardfehler von 1%, 10% Studienabbrecher

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen <i>Informed Consent</i> .
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit Blockgröße von 3
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	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das <i>interactive voice response system</i> (IVRS) durchgeführt (unabhängig und zentral) Randomisierungsliste blieb im IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren <i>Kit</i> -Nummern zur Verfügung. Zentren rufen bei Eintritt in Einführungsphase direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)verblindet b)verblindet c)verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Darreichungsform, verblindete Verpackung mit Abreisetikett zur Endblindung in Notfällen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> Lead-in Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Placebo lead-in Medikation eingenommen haben Randomisierte Analyse Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und ein post-Baselinwert gemessen wurde Auswertbares Analyse Set: Teilpopulation des randomisierten Analyse Sets, die keine Protokollverletzungen aufweisen, welche den primären Endpunkt signifikant beeinflussen Behandelte Analyse Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		doppel-blinden Studienmedikation während der Kurzzeitphase eingenommen haben <u>Methodik:</u> Test auf Überlegenheit der HbA1c-Veränderung gegenüber den Behandlungsgruppen von 0,35% nach 24 Wochen ANCOVA- Modell mit Behandlungsgruppe als Effekt und Anfangswert als Kovariable für die Analyse der stetigen Endpunkte Statistische Tests mit Einhaltung des globalen 5% Signifikanzniveaus Signifikanz oder nicht Signifikanz des Primären Endpunktest bestimmt Test für sekundäre Endpunkte
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse: Metformineinnahme, Anfangswert HbA1c, Diabetesdauer, Rasse, Geschlecht, Alter, BMI, geografische Region
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 8)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 304 vs. 153 b) 304 vs. 151 c) 304 vs. 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Patienten wurden fälschlicherweise nicht mit in das Patientenkollektive derer, die die 24 Wochen abgeschlossen haben, gezählt, obwohl sie in die Langzeitphase übergegangen sind, da die Daten schon freigegeben waren, wurden diese nicht mit in die Analyse eingebunden Siehe Flow-Chart (Abbildung 8)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	13.11.2008 – 28.04.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

IWRS: Interactive web response system; AUC: Area under the curve; PPG: Postprandialer Glukosespiegel; FPG: Fasting Plasma Glucose

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

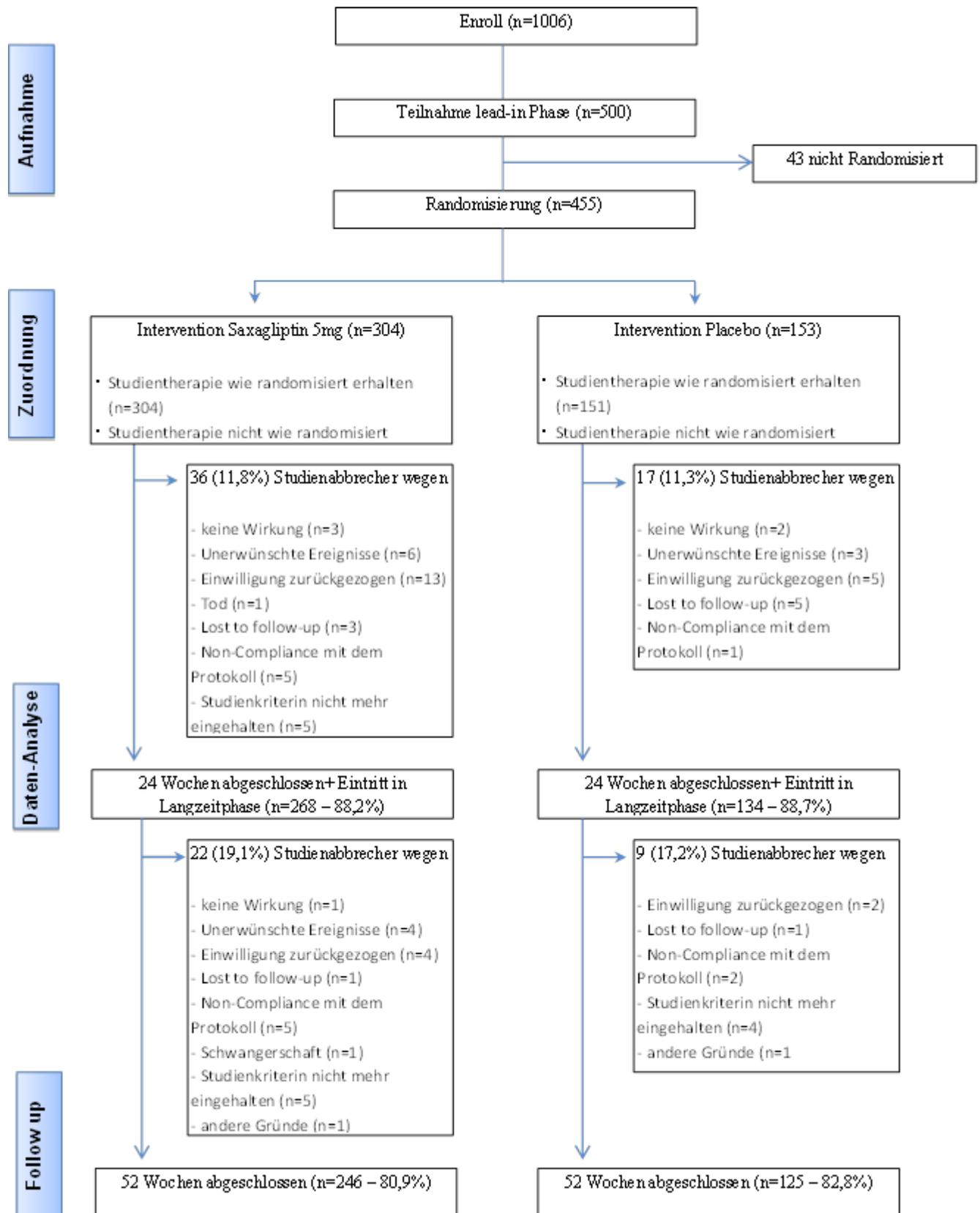


Abbildung 8: Patientenfluss in der Studie CV181057

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CV181057

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: CV181057

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CV181057	CSR
	Pub

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR, Pub)

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämien**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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis

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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein

Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiale Ereignisse

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
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
