

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Saxagliptin (Onglyza[®] 2,5 / 5 mg Filmtabletten)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	24
4.2 Methodik.....	42
4.2.1 Fragestellung.....	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	50
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	83
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT.....	88
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.....	92
4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT.....	97
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	101

4.3.1.3.1.6	Kardiale Ereignisse – RCT	105
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT	110
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	113
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	115
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	118
4.3.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT	120
4.3.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	124
4.3.1.3.2.7	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT	128
4.3.1.3.2.8	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..	130
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	131
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	134
4.3.1.3.2.11	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT.....	137
4.3.1.3.2.12	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	139
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	141
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	146
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	150
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	154
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool.....	156
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	157
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	157
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	170
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	173
4.3.2.1.3.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	174
4.3.2.1.3.1.1	Hypoglykämien – RCT	183
4.3.2.1.3.1.2	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.....	192
4.3.2.1.3.1.3	Gewichtsveränderung – RCT.....	196
4.3.2.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	206
4.3.2.1.3.1.5	Kardiale Ereignisse – RCT.....	219
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter	222
4.3.2.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht.....	223
4.3.2.1.3.2.3	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter.....	223
4.3.2.1.3.2.4	Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht	224

4.3.2.1.3.2.5	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien stratifiziert nach Alter	225
4.3.2.1.3.2.6	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht	225
4.3.2.1.3.2.7	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter	226
4.3.2.1.3.2.8	Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht	226
4.3.2.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter	227
4.3.2.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht 227	
4.3.2.1.3.2.11	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter	228
4.3.2.1.3.2.12	Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht	228
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	229
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	230
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	230
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	231
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	232
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	232
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	237
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	237
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	237
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	237
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	242
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	243
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse aus Frederich 2010	243
4.3.2.3.3.1.1	Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse - weitere Untersuchungen 243	
4.3.2.3.3.1.2	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse - weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.3.1.3	Kardiovaskulärer Tod - weitere Untersuchungen	247
4.3.2.3.3.1.4	Gesamtmortalität - weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	251
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	251
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	254
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	254
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	256
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	266
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	267
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	268
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	268

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	269
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	270
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	270
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	272
4.7	Referenzliste.....	273
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		281
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		299
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		302
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		313
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		314
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		315
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		411

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	26
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff (Altersgruppe <75 Jahre).....	38
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff (Altersgruppe ≥75 Jahre).....	39
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren ..	41
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	46
Tabelle 4-6: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	56
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Hypoglykämien	89
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-25: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben.....	95
Tabelle 4-29: 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	96
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse	106
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	110
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	111

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	113
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	115
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	115
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	116
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	117
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	119
Tabelle 4-48: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-49: 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.....	121
Tabelle 4-50: 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.....	121
Tabelle 4-51: 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.....	123
Tabelle 4-52: 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.....	123
Tabelle 4-53: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
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	125
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	126
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	128
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	128
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	130

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	131
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	132
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	134
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter	137
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter	138
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht	139
Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-67: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-68: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie	155
Tabelle 4-69: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	156
Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für direkte und indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche	168
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	174
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	175
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	176
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT für indirekte Vergleiche	177

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – direkter und indirekter Vergleich.....	183
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	184
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	185
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Hypoglykämien – direkter und indirekter Vergleich.....	191
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“	194
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche.....	195
Tabelle 4-92: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien	196
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien	196
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	197
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	198
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) – direkter und indirekter Vergleich	205
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	206
Tabelle 4-100: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	208
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	209

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich.....	216
Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich.....	218
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich	218
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	219
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Kardialen Ereignisse	219
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	220
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	222
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	222
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	223
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	223
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter.....	223
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	224
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	224
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht	224
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien stratifiziert nach Alter.....	225
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht	225
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	226
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	226
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	227

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	227
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter	228
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht.....	228
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	229
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	230
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	230
Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die weiteren Untersuchungen herangezogen wurden	232
Tabelle 4-131: Studienpool – Weitere Untersuchungen	237
Tabelle 4-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen	240
Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	240
Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-136: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-137: Operationalisierung von „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“.....	243
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen	243
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	244
Tabelle 4-141: Indirekter Vergleich für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-142: Operationalisierung von Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	245
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-145: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod	247
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod in weiteren Untersuchungen.....	247

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	248
Tabelle 4-149: Indirekter Vergleich für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-150: Operationalisierung von Tod (alle Ursachen).....	249
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in weiteren Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	250
Tabelle 4-154: Indirekter Vergleich für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	267
Tabelle 4-156: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	268
Tabelle 4-157: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013	283
Tabelle 4-158: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013	284
Tabelle 4-159: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 04. Februar 2013.....	286
Tabelle 4-160: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013	287
Tabelle 4-161: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013	289
Tabelle 4-162: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013.....	290
Tabelle 4-163: DIMDI Suchstrategie Cochrane von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013..	292
Tabelle 4-164: DIMDI Suchstrategie MEDLINE von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013	294
Tabelle 4-165: DIMDI Suchstrategie Embase von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013	296
Tabelle 4-166: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel	302
Tabelle 4-167: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie.....	303
Tabelle 4-168: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit dem zu bewertendem Arzneimittel	308
Tabelle 4-169: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	310
Tabelle 4-170 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	313

Tabelle 4-171 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001.....	316
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002.....	325
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00002.....	333
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00006.....	341
Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181014.....	352
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Scott 2008.....	361
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Charbonnel 2006.....	365
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Bosi, 2007.....	370
Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Taskinen 2011..	375
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Raz, 2008.....	381
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Pan 2012.....	388
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Yang 2012.....	393
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Goodman 2009.....	399
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Frederich 2010.....	404
Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Rao 2008.....	406
Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Selvin 2008.....	408
Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001.....	412
Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002.....	433
Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00002.....	454
Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00006.....	475
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CV181014.....	493
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Scott 2008.....	511
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Charbonnel, 2006.....	529
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Bosi, 2007.....	547
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Taskinen, 2011.....	565

Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Raz, 2008	583
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Pan et al., 2012	601
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Goodman, 2012	619
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Yang 2012	637

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 2: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	88
Abbildung 3: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien	91
Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien.....	92
Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben	96
Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben	97
Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung	101
Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	104
Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	105
Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	105
Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse	109
Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“	112
Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c).....	113

Abbildung 14: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien.....	116
Abbildung 15: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Bestätigte Hypoglykämien.....	117
Abbildung 16: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichte Hypoglykämien	119
Abbildung 17: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Bestätigte Hypoglykämien.....	120
Abbildung 18: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben	122
Abbildung 19: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben	124
Abbildung 20: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben	126
Abbildung 21: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben	127
Abbildung 22: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung	129
Abbildung 23: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung.....	130
Abbildung 24: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.....	133
Abbildung 25: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.....	133
Abbildung 26: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	134

Abbildung 27: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	136
Abbildung 28: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	136
Abbildung 29: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	137
Abbildung 30: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse	139
Abbildung 31: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse	140
Abbildung 32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie	153
Abbildung 33: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	181
Abbildung 34: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo	182
Abbildung 35: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo	182
Abbildung 36: Meta-Analyse für Hypoglykämien (bestätigt) aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo.....	189
Abbildung 37: Meta-Analyse für „Hypoglykämien“ aus RCT; Metformin+DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo.....	190
Abbildung 38: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo	204
Abbildung 39: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung RCT; Metformin+DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo.....	204
Abbildung 40: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung (in kg) RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo	205
Abbildung 41: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	213
Abbildung 42: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo	213
Abbildung 43: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo.....	214
Abbildung 44: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo.....	214

Abbildung 45: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo	214
Abbildung 46: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo	215
Abbildung 47: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo	215
Abbildung 48: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo	215
Abbildung 49: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo	216
Abbildung 50: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Abbildung 51: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	236
Abbildung 52: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680C00001	324
Abbildung 53: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680L00002	332
Abbildung 54: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680C00002.....	340
Abbildung 55: Flussdiagramm und -methodik zur Studie D1680C00006.....	351
Abbildung 56: Flussdiagramm und -methodik für die Studie CV181014	360
Abbildung 57: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Scott 2008.....	364
Abbildung 58: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Charbonnel 2006	369
Abbildung 59: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Bosi 2007.....	374
Abbildung 60: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Taskinen, 2011	380
Abbildung 61: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Raz, 2008	387
Abbildung 62: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Pan, 2012	392
Abbildung 63: Flussdiagramm zum Studiendesign und –methodik zur Studie von Yang et al., 2012 a: beinhaltet einen Patienten, der aufgrund unerwünschter Ereignisse, die vor Randomisierung passierten, aufgehört hat.	398
Abbildung 64: Flussdiagramm zum Studiendesign und –methodik zur Studie von Goodman et al.,2009	403

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Acute cardiocascular event
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse-Modell
AUC	area under the curve
ARR	Absolute Risiko Reduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca
CEC	Clinical event committee
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CK	Kreatinkinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	cardiovascular, kardiovaskulär
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4

EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EU	Europäische Union
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End-stage renal disease, Nierenerkrankung im Endstadium
EQ-5D	EuroQol (Gesundheitsfragebogen zur Lebensqualität)
FAS	Full-analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modelle mit festen Effekten
FFA	Freie Fettsäuren
FPG	Fasting plasma glucose, Nüchternblutglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Glucagon-like-peptide
GCP	Good Clinical Practice
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HFS	Hypoglycemia Fear Survey
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HDL	High density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin-Resistenz
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IR	Immediate Release, sofortige Wirkstofffreisetzung
ITT	Intention to treat

IQR	Interquartile Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive voice response system
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density Lipoprotein
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMTT	Mixed Meal Insulin Sensitivity Model
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertsdifferenz
NBZ	Nüchternblutzucker
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OGIS	Oral Glucose Insulin Sensitivity
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHA	Antihyperglykämisches Medikament
OR	Odds Ratio
PBZ	Postprandialer Blutzucker
PPG	Postprandiale Glukose
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma
PT	Preferred Terms

RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TC	Totales Cholesterin
TG	Triglyzeride
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper limit of normal
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

Codierung A stellt den medizinischen Zusatznutzen von Saxagliptin in der Kombination mit dem oralen Antidiabetikum (OAD) Metformin (Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff sowie gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Metformin und einem anderen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, dar.

Es ergeben sich zwei Fragestellungen:

Primäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe ohne Einschränkungen indiziert sind und eingesetzt werden können, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Folgende patientenrelevanten Endpunkte sind in der Nutzenbewertung beim Diabetes mellitus Typ 2 etabliert und wurden daher für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Saxagliptin berücksichtigt:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- 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 Komata
 - Stationäre Behandlungen

Darüber hinaus werden Angaben zum glykierten Hämoglobin (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

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen (bzw. alternativen) Vergleichstherapie wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.1).

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Saxagliptin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da die Zulassung weltweit vor über 12 Monaten erteilt wurde.

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens liegen zwei direkt vergleichende randomisierte Studien (Head-to-Head Studien) mit der Kombination aus Metformin+Saxagliptin gegen die Kombination aus Metformin+Sulfonylharnstoff vor. Zusätzlich wurden für die Darstellung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils anhand der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ eine gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 4.3.2.3 durchgeführt. Ziel war es, anhand von Meta-Analysen, bei geeigneter Datenlage, einen indirekten Vergleich vornehmen zu können.

Für die Beantwortung der sekundären Fragestellung liegt für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Sitagliptin eine direkt vergleichende Studie vor. Darüber hinaus wurde zur Durchführung indirekter Vergleiche eine bibliografische Literaturrecherche nach placebokontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) im vorliegenden Anwendungsgebiet (Add-on Kombinationsbehandlung mit Metformin) durchgeführt.

Darüber hinaus wurde für das zu bewertende Arzneimittel, die zweckmäßige sowie die alternative Vergleichstherapie 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 des Zusatznutzens der Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Metformin 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 manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Behandlung mit Saxagliptin (5 mg einmal täglich) +Metformin	Metformin XR
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff ¹ bzw. einem anderen DPP-4-Inhibitor (in zugelassener Dosierung) ² + Metformin	Andere Kombinations- oder Monotherapien, Metformin XR
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte wurde berücksichtigt (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT ^{3,4}	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen ⁵	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, im ClinicalTrial.gov Register publizierte Daten oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

IR Immediate Release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR Extended Release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)

¹ Glimperid, Glibenclamid oder Glipizid

² Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

³ Es wurden nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation eingeschlossen (mindestens n=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm)

⁴ Zwecks Durchführung indirekter Vergleiche mit systematischen Reviews bezüglich kardio- bzw. zerebrovaskulärer Endpunkte wurden die Ein- und Ausschlusskriterien dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen wurden und als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin und als Vergleichstherapie alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Betracht kamme.

⁵ für die sekundäre Fragestellung werden Studien mit einer Mindestdauer von 18 Wochen berücksichtigt

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

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

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.

Da zur Darstellung des Zusatznutzens zwei relevante Studien zum Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sulfonylharnstoff vorliegen, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Meta-Analyse wurde mit der Software „Review Manager“ (RevMan, Version 5) durchgeführt. Es wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe Abschnitt 4.2.5.3) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratio (OR) zusammengefasst. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine ORs berichtet wurden, so wurden diese inkl. 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, 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 werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz bei Unterschieden im HbA1c wird neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte in der gesamten Population erfolgte eine Bewertung für Subgruppen nach Alter und Geschlecht, da diese potentielle Effektmodifikatoren darstellen.

Alle Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Stratifizierung und anschließenden Interaktionstests bewertet. Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag 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, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Für die sekundäre Fragestellung und zur unterstützenden Beschreibung der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurden indirekten Vergleiche durchgeführt.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$(1) \quad \ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$(2) \quad \text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als

$$(3) \quad \ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), sowie das Hazard Ratio (HR). Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse sowie die kardialen Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierfür wurde auch supportiv der Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%/<7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ hinzugezogen.

Für die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität wurden die Daten aus einer von Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca (BMS/AZ) durchgeführten gepoolten Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin den Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews

gegenübergestellt, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und anschließend gegenüber der alternativen Vergleichstherapie dargestellt.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin

Für den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Anwendungsgebiet zwei direkt vergleichende Studien vor (D1680C00001 und D1680L00002).

Die Studie D1680C00001 war eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppel-blinde, direkt vergleichende Phase III Studie. Mit der Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert waren, primär untersucht, ob eine Therapie mit Metformin+Saxagliptin in der mittleren Senkung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen einer Therapie mit Metformin+Glipizid unterlegen ist oder nicht. Der primärer Studienendpunkt wurde erreicht: im Metformin+Saxagliptin-Arm wurde der HbA1c-Wert im Mittel um -0.57% vom Ausgangswert gesenkt und im Metformin+Glipizid-Arm um -0.66% (Mittelwertsdifferenz - MWD [95%-KI]: 0,09% [-0,02;0,20]).

Die Studie D1680L00002 war ebenfalls eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppel-blinde, direkt vergleichende Phase IIIb/IV Studie. Mit der Studie wurde bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (>65 Jahren), welche unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert waren, primär untersucht, ob unter einer Therapie mit Metformin+Saxagliptin mehr Patienten den HbA1c-Zielwert von <7% ohne bestätigte bzw. schwere Hypoglykämien nach 52 Wochen erreichen als mit einer Therapie mit Metformin+Glimepirid. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. In der Metformin+Saxagliptin-Gruppe erreichten 37,9% der Patienten und in der Metformin+Glimepirid 38,2% der Patienten den kombinierten Endpunkt (OR [95%-KI]: 0,99 [0,73;1,34]). Da in der D1680L00002 Studie ein Beleg für eine Interaktion für a priori Subgruppenauswertungen der Patienten <75 Jahre und ≥75 Jahre gefunden wurde, wurde für die Studie D1680C00001 ebenfalls eine Subgruppenauswertung mit derselben Altersgrenze durchgeführt.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens wurden zunächst die metaanalysierten Daten der beiden Studien mit der gesamten Studienpopulation (Gesamtpopulation) (4.3.1.3) dargestellt. Da es wie in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 beschrieben, bei den Subgruppenanalysen unterschiedliche Effekte in den Behandlungsgruppen gab, die auf eine Interaktionen mit dem Alter zurückzuführen sind, werden zudem separate Angaben zum Zusatznutzen für die jeweilige Altersgruppe <75 Jahre und ≥75 Jahre gemacht.

Für die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität wurde in Abschnitt 4.3.2.3 unterstützend eine Meta-Analyse von BMS/AZ hinzugezogen, welche das Ziel hatte, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung im klinischen Entwicklungsprogramm im Hinblick auf Verträglichkeitsaspekten zu untersuchen. Diese Meta-Analyse wurde indirekt mit den Daten der zwei systematischen Reviews zur Sulfonylharnstoff-Behandlung verglichen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung), wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5% ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen). Kann dieser Zielwert unter Monotherapie mit einem OAD nicht erreicht werden, wird die Kombinationstherapie mit einem anderen OAD bzw. einem Glucagon-like-peptide (GLP)-1-Agonisten empfohlen. Der aktuelle Entwurf der NVL zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und Amerikanischen Diabetesgesellschaften (Consensus statement). In der großen klinischen Studie „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) 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. In der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie bewirkte die intensiviertere antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann. In aktuellen Meta-Analysen prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes fand sich ferner eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung. Schließlich legt die Follow-up Untersuchung der Patienten der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzucker-Einstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann.

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können. Auch bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile

Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien voraussetzt. Aus diesem Grunde kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten und auch einem Anstieg der Therapie assoziierten Kosten verbunden sein kann.

Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt. Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems.

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert. Durch die ständige Angst dieser Patienten, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen des täglichen Soziallebens kommen. Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigeres Essen versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was wiederum zur Gewichtszunahme führt. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien kann daher die Lebensqualität der Patienten voraussichtlich deutlich verbessert werden.

In Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudie zwischen Saxagliptin und Glipizid muss somit berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Nutzen-Überbewertung von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt.

Bezüglich der Blutzuckerkontrolle zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich für die Gesamtpopulation (Meta-Analyse der Studienpopulation von D1680C00001 und D1680L00002) ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter, Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff (MWD [95%-KI]: 0,15% [0,04;0,26]). Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Alterssubgruppen zeigte sich eine deutliche Interaktion zwischen Patienten <75 Jahren und ≥ 75 Jahren. Die Patienten ≥ 75 Jahre hatten unter Metformin+Sulfonylharnstoff eine deutlich stärkere HbA1c-Senkung als die jüngeren Patienten unter Metformin+Sulfonylharnstoff. Die HbA1c-Senkung durch Metformin+Saxagliptin war in beiden Studien konsistent und unabhängig vom Alter. Für Patienten <75 Jahre ergab sich zwar ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter, Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff (MWD [95%-KI]: 0,09% [0,01;0,17]). Für die Altersgruppe ≥ 75 Jahre war der beobachtete Unterschied statistisch

signifikante und klinisch relevant für die Metformin+Sulfonylharnstoff-Behandlung (MWD [95%-KI]: 0,35% [0,19;0,51]). Dabei gilt es zu bedenken, dass die HbA1c-Senkung unter Metformin+Sulfonylharnstoff-Behandlung bei gleichzeitiger Erhöhung des Auftretens von Hypoglykämien und unter Gewichtszunahmen stattfand (siehe unten).

Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Altersgruppen, dass es unter Metformin+Saxagliptin statistisch signifikant weniger Patienten gab mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie sowie weniger Patienten, bei denen mindestens eine bestätigte Hypoglykämie dokumentiert wurde (Ergebnisse Gesamtpopulation Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 31,3%; OR [95%-KI]: 0,08 [0,04;0,17] bzw. ARR 10,9%; OR [95%-KI] 0,04 [0,01;0,12]; Ergebnisse Altersgruppe <75 Jahre Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 32,5%; OR [95%-KI]: 0,08 [0,04;0,15] bzw. ARR 11,7%; OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,09]; Ergebnisse Altersgruppe \geq 75 Jahre Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 31,3%; OR [95%-KI]: 0,12 [0,06;0,26] bzw. ARR 7,3%; OR [95%-KI]: 0,15 [0,04;0,60]).

Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich daraus für Metformin+Saxagliptin in der Altersgruppe der Patienten <75 Jahre ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff, der in der bedeutsamen Vermeidung von Hypoglykämien begründet liegt. Dies bestätigt sich auch durch die Ergebnisse für den Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts unter 7% ohne Auftreten von Hypoglykämien“, wo unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant mehr Patienten den Zielwert ohne Hypoglykämien erreichten (OR [95%-KI]: 1,60 [1,23;2,08]). Für die Erreichung eines niedrigeren HbA1c-Zielwerts von <6,5% ohne Hypoglykämien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den Patienten \geq 75 Jahre ergibt sich für Metformin+Saxagliptin aufgrund des Nachteils bei der Blutzuckersenkung kein Zusatznutzen für die gemeinsame Betrachtung. Inwieweit eine stärkere HbA1c-Senkung bei älteren Patienten gewünscht und wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos aufgrund des Alters und begleitender Komorbiditäten medizinisch sinnvoll ist, muss patientenindividuell entschieden werden.

Gewichtsveränderungen

Adipositas, insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas sowie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt. Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt. Sämtliche nationale und internationale Leitlinien zur Therapie des Typ 2 Diabetes empfehlen daher eine Gewichtsreduktion als wesentliche Grundlage der Behandlung. Bereits

geringfügige Veränderungen des Körpergewichtes haben erheblichen Einfluß auf verschiedenste metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Einige Therapieoptionen wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren haben diesbezüglich günstige Wirkungen. Einige andere Wirkstoffklassen sind diesbezüglich eher ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe oder Insulin, weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Die Meta-Analyse der beiden direkt vergleichenden Studien ergab für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gewichtsveränderung zugunsten von Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,13 kg [-2,79;-1,46]). Während in beiden Studien Patienten, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wurden im Mittel um ca. 1 kg abnahmen, kam es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von ca. 1 kg.

In den Subgruppenanalysen wurden kein Hinweis auf eine Interaktion durch Geschlecht bzw. Alter beobachtet. Unabhängig vom Geschlecht bzw. Alter kam es zu statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bezüglich der Gewichtsveränderung.

Die signifikante Gewichtsreduktion von Metformin+Saxagliptin trägt somit zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichtes zu erreichen, ergibt sich für die Kombination aus Metformin+Saxagliptin für die Gesamtpopulation und über alle Altersgruppen hinweg ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtpopulation sowie für die beiden Altersgruppen ergaben sich bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhobenen kardialen Ereignissen gab es in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Bei den Subgruppenanalysen ergab sich eine Interaktion aufgrund des Alters hinsichtlich der Effekte der Behandlungsoptionen. Während es bei den Patienten <75 Jahre keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bei den Patienten ≥75 Jahre (OR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,88]; Gesamtrate kardiale Ereignisse Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff: 0,0% vs 14,3% in Studie D1680C00001 und 3,5% vs. 9,1% in Studie D1680L00002). Der signifikante Interaktionstest ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen jedoch nicht aussagekräftig.

Insgesamt ergibt sich daraus für die Gesamtpopulation und über alle Altersgruppen hinweg ein Beleg auf keinen Schaden durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Metformin+Saxagliptin.

Bis auf die für den Endpunkt Blutzuckerkontrolle beschriebenen Interaktionen gab es keine weiteren fazitrelevanten Effektmodifikationen aufgrund des Alters. Bei keinem der betrachteten Endpunkte gab es bezüglich des Faktors Geschlecht eine fazitrelevante Effektmodifikation.

In der Studie D1680C00001 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff im Rahmen einer 52-wöchigen Verlängerungsphase weiterhin untersucht. Aufgrund der dort anhaltenden, gleichen Effekte, liegt ein Hinweis dafür vor, dass der Zusatznutzen durch Metformin+Saxagliptin über 104 Wochen bestehen bleibt.

Betrachtung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Weiterhin wurde das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen detailliert betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation dokumentierten kardialen Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Um die Aussagekraft für die kardiale Morbidität und Mortalität sowie zur Gesamtmortalität zu erhöhen, wurden zusätzlich die Ergebnisse einer Meta-Analyse von BMS/AZ betrachtet. Den Daten der Saxagliptin-Behandlung der Meta-Analyse von Frederich et al. wurden die Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Der indirekte Vergleich dieser Daten zeigt statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77]) und „Gesamtmortalität“ (OR [95%-KI]: 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Für die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für ein positives kardiovaskuläres Profil von Saxagliptin. Da Saxagliptin alleine bzw. in Kombination mit anderen OAD verabreicht wurde, kann „indikationsübergreifend“ von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Saxagliptin ausgegangen werden.

Mit der Meta-Analyse von Frederich 2010 konnte gezeigt werden, dass Saxagliptin die Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) an neuzugelassene Antidiabetika hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos erfüllt, mit der Auflage eine konfirmatorische Outcomestudie durchzuführen. In weiteren, aktuellen Meta-Analysen die RCT mit DPP-4-Inhibitoren eingeschlossen haben, konnte bestätigt werden, dass die Behandlung mit Saxagliptin und anderen DPP-4-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war und es Hinweise dafür gibt, dass diese Wirkstoffe das kardiovaskuläre Risiko reduzieren können. Dagegen wird in der Literatur ein negativer Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beschrieben. Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin

(insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen.

Ergebnisse aus Langzeitstudien, in denen die Beeinflussung klinischer Endpunkte - wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität - untersucht wurden, liegen derzeit für Saxagliptin noch nicht vor. BMS/AZ führt in Kooperation mit der TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)-Gruppe und dem Hadassah University Medical Center, beides unabhängige wissenschaftliche Forschungseinrichtungen, aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) durch. In diese Studie werden 16.500 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, mit oder ohne vorherige antidiabetische Therapien und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz unter breiten Studienkriterien aufgenommen und untersucht, um den klinischen Alltag so nahe wie möglich abzubilden. Der primäre Studienendpunkt ist der Überlegenheitsnachweis der einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, exkl. anderer DPP4-Inhibitoren und GLP1-Agonisten) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte confirmatorisch getestet. Das sind ein erweiterter kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabilen Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie (NCT01107886) werden im Jahr 2013 erwartet. Mit Hilfe dieser Studie werden robuste Daten für das kardio- bzw. zerebrovaskulären Profil von Saxagliptin vorliegen.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Metformin Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitor Add-on zu Metformin (Sitagliptin bzw. Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin als Gruppe)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie genauer betrachtet. Sie basieren zum einen auf einen direkten Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin (Studie D1680C00002), zum anderen auf einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe. Für den indirekten Vergleich wurden die placebokontrollierten Saxagliptin-Studien (CV181014, D1680C00006) mit ebenfalls placebokontrollierten Studien zu DPP-4-Inhibitoren verglichen. Bei einer systematischen Literaturrecherche wurden acht placebokontrollierte Studien im Add-on Metformin Anwendungsgebiet mit den DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin identifiziert. Die vier placebokontrollierten Studien mit Sitagliptin wurden zusätzlich zum Gruppenvergleich mit den DPP-4-Inhibitoren separat indirekt mit den beiden placebokontrollierten Studien mit Saxagliptin verglichen. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs dienen zur Erhöhung der Evidenz und zur Unterstützung der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie D1680C00002.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) der Hypoglykämien

Die aktiv-kontrollierte Studie zeigte die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin im Bezug auf das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Es ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Sitagliptin (MWD [95%-KI]: 0,17% [0,06;0,28]), jedoch lag das Konfidenzintervall vollständig unterhalb der im Studienprotokoll definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30%.

Im indirekten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutzuckerkontrolle. Der indirekte Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren ergab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien bzw. bestätigter Hypoglykämien ergaben sich weder durch die direkten und indirekten Vergleiche gegen Sitagliptin, noch für die indirekten Vergleiche mit den anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der in der Studie D1680C00002 erhobenen Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (Erreichen des HbA1c-Zielwerts <6,5% bzw. 7%) ohne Hypoglykämien, ergaben sich keine Vorteile bezüglich einer der beiden Behandlungsgruppen.

Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit, weder für Saxagliptin, Sitagliptin noch für andere DPP-4-Inhibitoren als Gruppe jeweils in Kombination mit Metformin. Alle Behandlungen senken den Blutzucker effektiv, ohne die Anzahl an Hypoglykämien signifikant zu erhöhen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Der direkte Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sitagliptin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch der indirekte Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsveränderung. Beim indirekten Vergleich gegen die anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied. Es ergibt sich insgesamt für Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren keine Über- oder Unterlegenheit.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Weder der direkte Vergleich von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin noch der indirekten Vergleich zwischen Saxagliptin und DPP-4-Inhibitoren als Gruppe zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Für den Endpunkt kardiale Ereignisse konnte der indirekte Vergleich aufgrund nicht berichteter Daten nicht durchgeführt werden. Für die direkt vergleichende Studie D1680C00002 wurden die kardialen Ereignisse im Rahmen der Erhebung der unerwünschten

Ereignisse (Systemorganklasse [SOC] für kardiale Ereignisse) erfasst. Bei der Gesamtrate kardialer Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsoptionen Saxagliptin und Sitagliptin. Aus der Betrachtung der kardialen Ereignisse konnte somit weder eine Über- noch eine Unterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin gezeigt werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren in den Sicherheitsendpunkten weder Vor- noch Nachteile bietet. Somit ergibt sich insgesamt ein Hinweis für die Vergleichbarkeit von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der **Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff** in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind wurde anhand von zwei direkt vergleichenden Studien betrachtet. In den Tabellen Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Altersgruppen <75 Jahre und ≥ 75 Jahre der Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff (Altersgruppe <75 Jahre)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Beträchtlich	Beleg
Gewichtsveränderung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Beleg
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Beleg

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff (Altersgruppe ≥ 75 Jahre)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien)	Kein Schaden	Beleg
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Beleg

Eine Verminderung des Körpergewichts zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität stellt die Grundlage einer Diabetestherapie dar. Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt.

Des Weiteren ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass eine intensivere Blutzuckersenkung mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien assoziiert sein kann. Hypoglykämien stellen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar, insbesondere bei Patienten, die schon lange an Diabetes mellitus Typ-2 erkrankt sind und makrovaskuläre Veränderungen aufweisen. Weiterhin konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert.

Insbesondere für die Sulfonylharnstoffe bestehen Hinweise auf eine erhöhte Kardiotoxizität. Bereits seit der Veröffentlichung der UGDP (The University Group Diabetes Program)-Studie vor 40 Jahren wird über eine mögliche Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen diskutiert. Diese Studie belegt eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit für Tolbutamid. Eine kanadische Kohortenstudie bestätigte die Kardiotoxizität der Sulfonylharnstoffe. Dabei ergab sich, dass die Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff der ersten Generation oder mit Glibenclamid die Sterblichkeit im Vergleich zu Metformin erhöhte.

Auch eine aktuelle, prospektive Kohortenstudie an 107.806 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 3,3 Jahren deutet auf eine Assoziation zwischen der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und kardiovaskulärer sowie Gesamt-Mortalität hin. Mechanistisch wird diese Assoziation zum einen mit einer Inhibierung der ischämischen Präkonditionierung durch Sulfonylharnstoffe über Bindung an kardiale Sulfonylharnstoff-Rezeptoren erklärt, zum

anderen scheinen auch Hypoglykämien mit einer gesteigerten Arrhythmieneigung und kardiovaskulärer Ereignisrate assoziiert.

Im vorliegenden Dossier konnte bezüglich der Betrachtung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität anhand der Gegenüberstellung der Meta-Analysen mit Studien zu Saxagliptin bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für ein positives kardiovaskuläres Profil von Saxagliptin für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität gezeigt werden.

Saxagliptin erfüllte die ersten Anforderungen der FDA an neuzugelassene Antidiabetika hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos mit der Auflage eine konfirmatorische Outcomestudie durchzuführen. In weiteren, aktuellen Meta-Analysen die RCT mit DPP-4-Inhibitoren eingeschlossen haben, konnte bestätigt werden, dass die Behandlung mit Saxagliptin und anderen DPP-4-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war und es Hinweise dafür gibt, dass diese Wirkstoffe das kardiovaskuläre Risiko reduzieren können.

Ergebnisse aus Langzeitstudien, in denen die Beeinflussung klinischer Endpunkte - wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität - untersucht wurden, liegen derzeit für Saxagliptin noch nicht vor. BMS/AZ führt in Kooperation mit der TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)-Gruppe und dem Hadassah University Medical Center, beides unabhängige wissenschaftliche Forschungseinrichtungen, aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) durch. In diese Studie werden 16.500 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, mit oder ohne vorherige antidiabetische Therapien und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz unter breiten Studienkriterien aufgenommen und untersucht, um den klinischen Alltag so nahe wie möglich abzubilden. Der primäre Studienendpunkt ist der Überlegenheitsnachweis der einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, exkl. anderer DPP-4-Inhibitoren und GLP1-Agonisten) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein erweiterter kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabilen Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie (NCT01107886) werden im Jahr 2013 erwartet. Mit Hilfe dieser Studie werden robuste Daten für das kardio- bzw. zerebrovaskulären Profil von Saxagliptin vorliegen.

Auf diesem Hintergrund und aufgrund der zuvor dargestellten Ergebnisse ergibt sich insgesamt für die Patienten der Zielpopulation, die jünger als 75 Jahre sind ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Patienten ≥ 75 Jahre ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Die Behandlung der freien Kombination aus Saxagliptin und Metformin stellt damit eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie dar, mit geringem Risikopotential bezüglich der belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien.

Im Folgenden wird der **Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren** in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, dargestellt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden	Hinweis
Kardiale Ereignisse*	Kein Schaden	Hinweis

*Vergleich war nur gegenüber Sitagliptin möglich

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie zeigen, dass alle DPP4-Inhibitoren den Blutzucker effektiv senken, ohne die Anzahl an Hypoglykämien zu erhöhen und unter Vermeidung von Gewichtszunahmen. Alle DPP4-Inhibitoren weisen ein vergleichbares gutes Sicherheitsprofil auf.

Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können, haben sowohl somit mit Saxagliptin als auch mit den anderen in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen DPP-4-Inhibitoren eine wirksame und verträgliche Therapieoption.

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.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Saxagliptin (Onglyza®) als Hydrochlorid. Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, der vorwiegend in der Dosierung 5 mg einmal täglich angewendet werden soll. Die Dosierung von 2,5 mg einmal täglich ist bei Typ-2-Diabetes Patienten mit Niereninsuffizienz indiziert.

Saxagliptin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Add-on-Kombinationstherapie:

- (1) in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung A).
- (2) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung B).

- (3) in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Dossier nicht notwendig).
- (4) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung C).
- (5) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Codierung D).

Das vorliegende Modul stellt den Zusatznutzen in der Therapiesituation der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin dar (Codierung A).

Vergleichstherapie und Patientenpopulation

Die primäre Fragestellung dieser Kodierung adressiert den Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff. In Ergänzung zur primären Fragestellung wird der medizinische Zusatznutzen von Metformin plus Saxagliptin im Vergleich zu Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren beurteilt. Somit ergeben sich zwei Fragestellungen.

Primäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe ohne Einschränkungen indiziert sind und eingesetzt werden können, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Saxagliptin in der Indikation „Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Endpunkte

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

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt daher auf der Basis der Ergebnisse aus RCT.

Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

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 Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind wie folgt definiert und begründet.

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Saxagliptin zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013): erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Saxagliptin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich Saxagliptin 5 mg) als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin. Die Dosierung von 2,5 mg spielt in der Indikation keine Rolle, da niereninsuffiziente Patienten in der Regel kein Metformin erhalten können.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-027) am 13.08.2012 (Klipper, 2012) festgelegten Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

Wie bereits im G-BA Beratungsgespräch angemerkt wurde, gibt es Patientengruppen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht in Frage kommt. Es handelt sich dabei um Patienten, bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und bei denen eine Insulintherapie

noch nicht angezeigt ist. Hier sieht BMS/AZ die Kombinationsbehandlung eines anderen DPP-4-Inhibitors mit Metformin als geeignete Vergleichstherapie an. Dies entspricht auch der Positionierung der Substanzklasse in der Typ-2-Diabetesbehandlung durch den G-BA (näheres zur Begründung siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

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

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- 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 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 Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Näheres hierzu in Abschnitt 4.2.5.2.

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 Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, da Sulfonylharnstoffe in der Regel über mehrere Wochen auftritt werden müssen um einen Effekt der Intervention sowie die Dauer des Effektes auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Gewichtsveränderungen) nachweisen zu können.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen	Patienten mit anderen Diabetes Typen und Behandlungs-naive Patienten Tierexperimentelle Studien
Intervention	Behandlung mit Saxagliptin (5 mg einmal täglich) +Metformin	Metformin XR
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff ¹ bzw. DPP-4-Inhibitor (in zugelassener Dosierung) ² + 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 ^{3,4}	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen ⁵	<24 Wochen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp	Vollpublikation, im ClinicalTrial.gov Register publizierten Daten oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

IR Immediate Release (sofortige Wirkstofffreisetzung); XR Extended Release (verlängerte Wirkstofffreisetzung)

¹ Glimepirid, Glibenclamid oder Glipizid

² Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

3Es werden nur Studien mit einer zahlenmäßig relevanten Patientenpopulation eingeschlossen (mindestens n=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm)

⁴ Zwecks Durchführung indirekter Vergleiche mit systematischen Reviews bezüglich kardio- bzw. zerebrovaskulärer Endpunkte werden die Ein- und Ausschlusskriterien dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen werden und als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin und als Vergleichstherapie alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Betracht kommen.

⁵ Für die sekundäre Fragestellung werden Studien mit einer Mindestdauer von 18 Wochen berücksichtigt

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

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für das zu bewertende Arzneimittel Onglyza erforderlich, da die Zulassung weltweit vor über 12 Monaten, erteilt wurde (Zulassung in den USA seit 31.07.2009 und EU-Zulassung seit 01.10.2009).

Da für die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff) zwei direkt vergleichende Studien vorliegen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht von Nöten und damit auch keine systematische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit systematischen Reviews bezüglich kardio- bzw. zerebrovaskulärer Endpunkte

Für die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurden kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben. Die Ergebnisse haben jedoch aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr kleinen Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen in den jeweiligen Studien eine geringe Aussagekraft. Aus diesem Grund und aufgrund der

hohen Patientenrelevanz dieser Endpunkte wurde im Rahmen der Zulassung eine Meta-Analyse von acht Studien aus dem Zulassungsverfahren von Saxagliptin für die Endpunkte kardiovaskuläre Sicherheit durchgeführt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden als weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Unter der Fragestellung „Identifikation von systematischen Reviews zu den Endpunkten „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität“ wird deshalb eine gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 4.3.2.3 durchgeführt, mit dem Ziel, anhand von Meta-Analysen, bei geeigneter Datenlage, einen indirekten Vergleich machen zu können.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der alternativen Vergleichstherapie

Wie bereits erläutert, sieht BMS / AZ für die Patientengruppen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht in Frage kommt, die Kombinationsbehandlung von Metformin+anderer DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie an. Dabei sollen Sitagliptin (Leitsubstanz) sowie Vildagliptin und Linagliptin als weitere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Sitagliptin liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Darüber hinaus wird zur Durchführung indirekter Vergleiche eine bibliografische Literaturrecherche nach placebokontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (Add-on Kombinationsbehandlung mit Metformin) durchgeführt.

Beschreibung der Suche

Die bibliografischen Literaturrecherchen werden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials bzw. Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database) 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 (Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapien) bzw. systematische Reviews (Literaturrecherche für den indirekten Vergleich von Studien mit kardiovaskulären Endpunkten) 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 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 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.

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Saxagliptin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin durchgeführt. 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.

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit der alternativen Vergleichstherapie Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur alternativen Vergleichstherapie für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren durchgeführt. Die Studienregistersuche für die alternativen Vergleichstherapie wird in denselben Datenbanken wie für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Die identifizierten Studien werden auf Behandlung mit Metformin+andere DPP-4-Inhibitor im Vergleich mit Metformin+Placebo (als Brückenkomparator) selektiert.

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 Abstracts 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 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) richtete 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, 4.3.2.1.2 sowie 4.3.2.3.2 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). Für die unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Meta-Analysen mit den Studien zu den Sulfonylharnstoffen und für die gepoolte Analyse der Zulassungsstudien zu Saxagliptin werden die Design-Charakteristika in Anlehnung an die MOOSE-Checkliste dargestellt (siehe Anhang 4-F). Die Überprüfung der Validität erfolgt mittels des AMSTAR-Instruments.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und 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 Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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.

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) und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) bzw. Anteile berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß 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. 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
- 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 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 intensiviertere Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Diabetes 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 4-6 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-6: 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% (Obergrenze des KI >0,35%) angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA (FDA, 2008), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung 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 $>0,35\%$ (Untergrenze des KI $>0,35\%$) 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.

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 Therapieverträglichkeit 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.

Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%/<7\%$) 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 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 (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten in Relation zur HbA1c-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen des oben beschriebenen Therapieziels bewertet werden kann.

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiovaskuläre 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 IQWiG im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Diabetes 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 kardiovaskuläre 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.

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

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.

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.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und sind die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstest oder I^2 -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie dem Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden werden adjustierte Werte gegenüber ‚rohen‘ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf dem REM und dem FEM werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, werden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, werden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Kapitel 4.2.5.4). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz werden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines

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

validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgt eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgt die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responseudefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität werden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet (Skipka und Bender, 2010), die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität werden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

1. Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
2. Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoptimalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt. Insbesondere für quantitative Parameter werden, falls notwendig, die Therapieeffekte zusätzlich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet.

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 im Ergebnisteil adressiert: zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen werden für die direkt vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, neben den primären Analysen (Last observation carried forward, LOCF Methode) auch Observed cases-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.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren 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.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert $>0,2$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. In diesem Fall werden neben dem Gesamtschätzer auch die Subgruppenschätzer dargestellt. Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer kann ggfs. zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen. Liegt der p-Wert unter $0,05$, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Effektmodifikation). In diesem Fall basieren die Nutzensaussagen lediglich auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation durch das subgruppenbildenden Merkmal vorliegt, wird lediglich der p-Wert des Interaktionstests aber keine Darstellung der Subgruppenergebnisse, sowie 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)
- Alter (<75 Jahre und ≥75 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für weitere in den Studienprotokollen der Einzelstudien geplanten und berichteten Subgruppenanalysen werden, falls vorhanden, p-Werte von Interaktionstests berichtet.

Für die Studie D1680C00001 werden Interaktionstests für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführt. Für die Studie D1680L00002 werden ebenfalls für alle Endpunkte Interaktionstests post-hoc durchgeführt für Geschlecht und Alterssubgruppen <75 Jahre und ≥75 Jahre, nicht für die Alterssubgruppen <65 und ≥65 Jahre), da alle Patienten in der Studie ≥65 Jahre alt waren.

Für alle Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Der Trennpunkt für die Subgruppenkategorien bzgl. des Alters der Patienten (<65 Jahre; ≥65 Jahre) teilt die Patienten in Alterskategorien ein, die den gebräuchlichen Alterseinteilungen in der Indikation entspricht. Die Kategorie bzgl. des Alters der Patienten <75 Jahre bzw. ≥75 Jahre wurde für die Studie D1680L00002 vordefiniert und stratifiziert randomisiert.

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.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.

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, 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:

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

Für die sekundäre Fragestellung liegt im betreffenden Anwendungsgebiet, Add-on Kombination mit Metformin, eine direkt vergleichende Head-to-Head-Studie Saxagliptin gegen Sitagliptin, die Leitsubstanz der DPP-4-Inhibitoren, vor. Um die Evidenz zu erhöhen, werden zusätzlich adjustierte, indirekte Vergleiche gegen andere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren (Vildagliptin und Linagliptin) betrachtet. Für den Vergleich zwischen Saxagliptin und Sitagliptin werden neben dem direkten Vergleich zusätzlich auch adjustierte indirekte Vergleiche in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005).

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

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

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird für Saxagliptin vs. DPP-4-Inhibitor mit Placebo als Brückenkompator durchgeführt.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

$$\text{Das 95\% Konfidenzintervall für } \ln \theta_{BC} \text{ berechnet sich als } \ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden. Neben der Heterogenität wird die Konsistenz zwischen den Resultaten des adjustierten indirekten Vergleichs und des direkten Vergleichs zwischen Saxagliptin und Sitagliptin bewertet und diskutiert.

Alle Studien und Resultate zur primären Fragestellung (Vergleichstherapie gemäß Festlegung durch den G-BA) werden im Abschnitt 4.3.1 präsentiert. Die Studien und Resultate zur sekundären Fragestellung (Vergleich der Arzneimittel der Wirkstoffgruppe der DPP-4-Inhibitoren) werden unter 4.2.5.6 (indirekte Vergleiche) präsentiert, auch wenn für diese Fragestellung eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Grund dafür ist, dass die Darstellung der Evidenz zum Vergleich der DPP-4-Inhibitoren in einem Abschnitt übersichtlicher erscheint.

Der in diesem Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte „kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ beruht auf Metaanalysen, die nicht ausschließlich auf RCT, sondern auch auf Beobachtungsstudien basieren. Daher wird dieser als weitere Evidenz im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181014	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase:24 Wochen Verlängerungsphase: 42 Monate	Metformin (1500- 2500 mg/Tag) +Saxagliptin (2,5, 5 und 10 mg/Tag) Metformin (1500- 2500 mg/Tag) +Placebo
D1680C00001 (CV181054)	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase:52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	Metformin (1500- 3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500- 2500 mg/Tag) +Glipizid (5-20 mg/Tag)
D1680C00006 (CV181064)	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin (1500- 3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500- 3000 mg/Tag) +Placebo
D1680C00002 (CV181056)	nein	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin (1500- 3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500- 3000 mg/Tag) +Sitagliptin (100 mg/Tag)
D1680L00002 (CV181090)	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Glimepirid (1-6 mg/Tag)
CV181066	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181080	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin (≥1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (≥1500 mg/Tag) +Placebo
CV181085	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00005	nein	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00003	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000- 2700 mg/Tag) +Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181169	nein	laufend	24 Wochen	Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) +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
MB102129	nein	laufend	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 21.1.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CV181014	Die Studie ist placebokontrolliert und lässt keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch in Abschnitt 4.3.2.1 für den indirekten Vergleich herangezogen.
D1680C00006 (CV181064)	Die Studie ist placebokontrolliert und lässt keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch in Abschnitt 4.3.2.1 für den indirekten Vergleich herangezogen.
CV181066	Die Studiendauer beträgt 4 Wochen.
CV181080	Die Studiendauer beträgt 12 Wochen.
CV181085	Die Studiendauer beträgt 4 Wochen. Außerdem wurde die Kontrollgruppe mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680L00005	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
D1680L00003	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
CV181169	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
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.
D1680C00002 (CV181056)	Die Studie vergleicht das zu bewertende Arzneimittel mit der alternativen Vergleichstherapie Sitagliptin. Die Ergebnisse werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit der alternativen Vergleichstherapie im Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.
MB102129	Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin. Die Studie erlaubt daher keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

*Ergebnisse werden für 2013 erwartet

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 04.02.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin erzielte insgesamt 209 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=17) wurden die verbleibenden 192 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 178 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 14 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 10 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-166, Ausschlussgründe: es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie, falsche Intervention oder falsche Patientenpopulation).

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 4 relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (DeFronzo et al., 2009; Göke et al., 2010; Scheen et al., 2010; Yang et al., 2011).

In der Publikation von Göke et al. 2010 wird über die Ergebnisse der aktiv mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff kontrollierten Studie D1680C00001 berichtet. Für das vorliegende Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

Die Publikation von Scheen et al. 2010 berichtet über die direkt mit Sitagliptin vergleichende Studie D1680C00002 von BMS/AZ. Die Ergebnisse des vorliegenden Studienberichtes

werden zur besseren Übersichtlichkeit zusammen mit den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit der alternativen Vergleichstherapie im Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.

Die Publikationen von DeFronzo et al. 2009 und Yang et al. 2011 beziehen sich auf die placebokontrollierten Studien CV181014 und D1680C00006 (CV181064). Die Daten der beiden Studienberichte werden für den indirekten Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie verwendet, der im Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt wird.

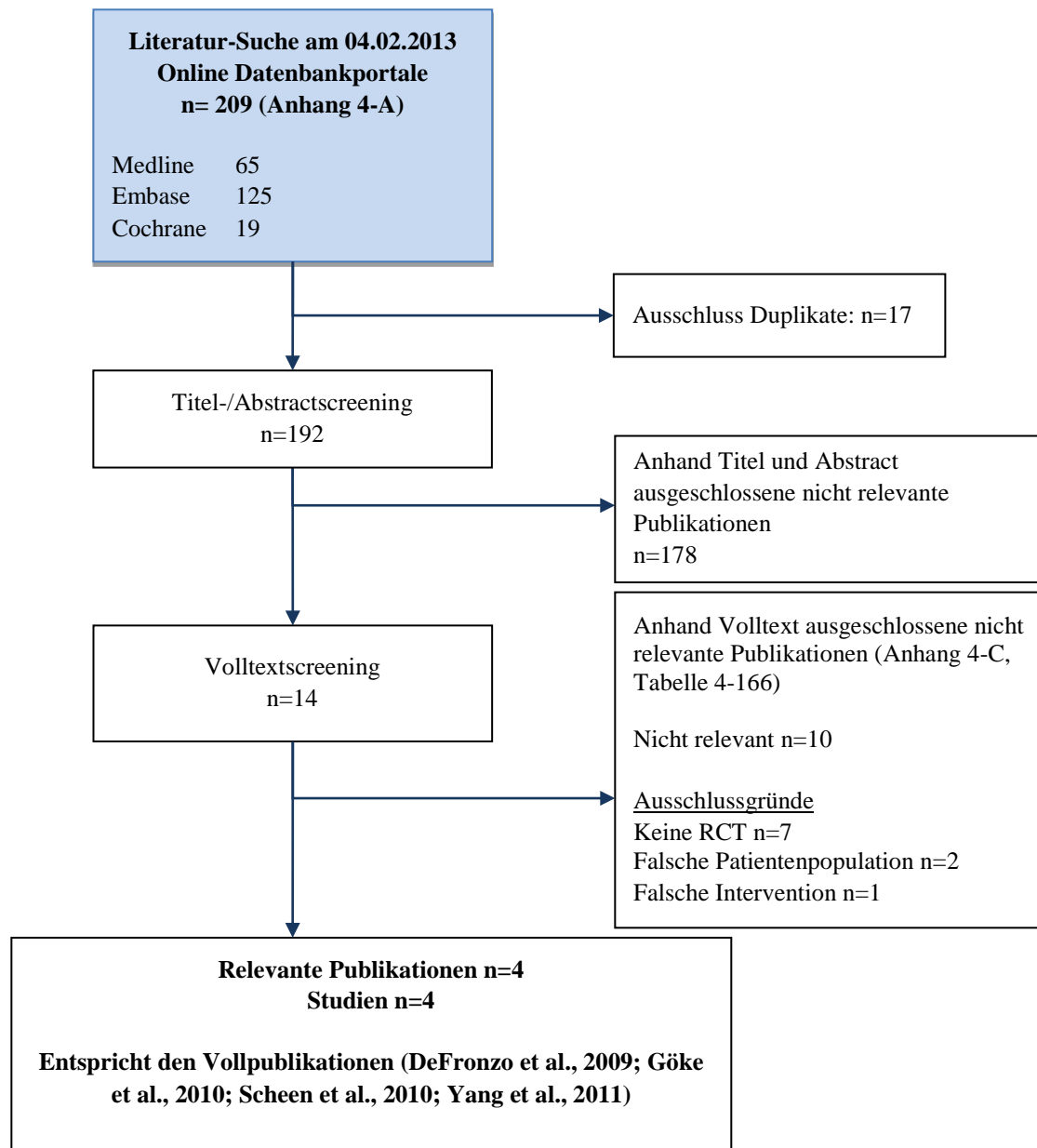


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 4-9: 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)
D1680C00001 (CV181054)	clinicaltrials.gov [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov, 2013l) WHO ICTRP [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2013a)	ja	ja
D1680L00002 (CV181090)	clinicaltrials.gov [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2013m) WHO ICTRP [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2013b)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 beispiel-

haften 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden 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						
placebokontrolliert¹						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1680C 00001 (CV181 054)	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011)	ja [NCT00575588] (ClinicalTrials.gov , 2013l) [EUCTR2007-003998-55-FI] (ICTRP Search Portal, 2013a)	ja (Göke et al., 2010)
D1680L 00002 (CV181 090)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2012)	ja [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov , 2013m) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2013b)	nein
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.

Tabelle 4-11: 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
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c > 6,5% und ≤ 10%).	Saxagliptin + Metformin (n= 428) Glipizid + Metformin (n= 430)	<i>Enrollment</i> -Phase: 3 Wochen <i>Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	International 12/2007 – 08/2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 52 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 52 und 104 Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse
D1680L00002	RCT, internationale, multizentrische, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1	ältere Patienten (≥65 Jahre) mit Typ-2- Diabetes	Saxagliptin 5 mg+ Metformin (n=359) versus Glimepirid 1-6 mg+ Metformin (n=359)	<i>Screening</i> Phase: 2 Wochen <i>Enrolment</i> Phase : 2 Wochen <i>Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen	International 20.10.2009 - 14.06.2012	Primärer Endpunkt: Anzahl der Patienten, die einen HbA1c- Wert < 7% ohne bestätigte Hypoglykämien erreichten

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Weitere patientenrelevante Endpunkte: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis Woche 52 Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1680C00001	Metformin + Saxagliptin 5mg	Metformin + Glipizid 5 – 20 mg (titriert gemäß Fachinformation)	<i>Run-in</i> Phase: Einfachblinde Placebo- Gabe, offene Metformin-Gabe (1500, 2000, 2500 oder 3000 mg pro Tag) Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Glipizid 5 – 20 mg (titriert gemäß Fachinformation) + gleichbleibende Dosis von Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach Auftitrierung mit Hilfe einer <i>double-dummy</i> Technik, um eine Verblindung zu gewährleisten. Die Dosis konnte auf bis zu 20 mg angepasst werden)
D1680L00002	Metformin + Saxagliptin 5mg	Metformin+ Glimepiride 1-6 mg	Screening Phase 2 Wochen: Informed Consent unterzeichnen, HbA1c-Wert bestimmen Enrolment Phase 2 Wochen: HbA1c –Ausgangswert $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$, Festlegung der stabilen Metformindosis Lead-in Phase 2 Wochen: Einfach-blinde Placebogabe Behandlungsphase 52 Wochen: Saxagliptin 5 mg+ Metformin versus Glimepirid 1-6 mg+ Metformin Anpassung der Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen um ein Nüchternblutzucker < 110 mg/dl zu erreichen möglich Saxagliptindosis bleibt konstant

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680C00001					
Metformin+Saxagliptin	428	57,50 (10,26)	50,5 / 49,5	31,51 (5,70)	88,72 (18,61)
Metformin+Glipizid	430	57,59 (10,37)	46,0 / 54,0	31,33 (6,17)	88,59 (19,64)
D1680L00002					

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Metformin+Saxagliptin	360	72,5 (5,72)	39,7 / 60,3	29,85 (4,986)	84,2 (16,16)
Metformin+Glimepirid	360	72,7 (5,44)	36,7 / 63,3	29,29 (4,716)	83,3 (15,36)

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1680C00001				
Metformin+Saxagliptin	428	7,7 (0,9)	5,5 (4,5)	Nach 52 Wochen: 116 (27,1)
Metformin+Glipizid	430	7,7 (0,9)	5,4 (4,7)	109 (25,3)
Nach 104 Wochen: 263 (61,4) 283 (65,8)				
D1680L00002				
Metformin+Saxagliptin	360	7,58 (0,667)	7,58 (6,386)	71 (19,7)
Metformin+Glimepirid	360	7,62 (0,653)	7,58 (5,981)	75 (20,8)

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

Für den Vergleich von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff stehen die direkt vergleichenden, randomisierten Studien D1680C00001 und D1680L00002 zur Verfügung.

Die Studie D1680C00001 war eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, direkt vergleichende Phase III Studie. In der Studie D1680C00001 waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert und mit Metformin und 5 mg Saxagliptin oder mit Metformin und 5-20 mg Glipizid (titriert gemäß Fachinformation) behandelt. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Glipizid-Gruppe ähnlich. Das mittlere Alter betrug 57,50 bzw. 57,59 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 50,5% bzw. 46,0%. Auch für die mittleren BMI-Werte (31,51 kg/m² und 31,33 kg/m²), das mittlere Gewicht (88,72 kg und 88,59 kg), den HbA1c-Wert (jeweils 7,7%) und die mittlere Krankheitsdauer (5,5 und 5,4 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Anteil der Studienabbrecher war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (27,1% und 25,3% nach 52 Wochen und 61,4% und 65,8% nach 104 Wochen). Der Hauptgrund für die hohe Rate an Studienabbrechern in der doppelblinden Verlängerungsphase war, dass Patienten nicht länger den Studieneinschlusskriterien entsprachen. Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren

beispielsweise: HbA1c >8,0% in Woche 30 oder 39, oder HbA1c >7,5% in Woche 52, Woche 65 oder Woche 78 oder das Auftreten schwerer und/oder häufiger Hypoglykämien. Der primärer Studienendpunkt war der Nachweis einer Nichtunterlegenheit in der mittleren Senkung des HbA1c nach 52 Wochen von Saxagliptin+Metformin versus Glipizid+Metformin. Der primärer Studienendpunkt wurde erreicht, im Saxagliptin+Metformin Arm wurde das HbA1c im Mittel um -0.57% vom Ausgangswert gesenkt und im Glipizid+Metformin -0.66% (Mittelwertsdifferenz - MWD [95%-KI]: 0,09% [-0,02;0,20]).

Die Studie D1680L00002 war ebenfalls eine internationale, multi-zentrische, randomisierte, doppel-blinde, direkt vergleichende Phase IIIb/IV Studie. Die Studie D1680L00002 schloss erwachsene Männer und Frauen über 65 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2, einem HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$ und Metformin-Vorbehandlung in stabiler Dosierung ein. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten dann zusätzlich zu Metformin 5 mg Saxagliptin oder 1-6 mg Glimperid. Die ersten 12 Wochen der Studie war eine Titrierungsphase, in der die Glimperid-Dosis angepasst wurde. Woche 12 bis 52 war die Erhaltungsphase in der die Patienten im Glimperid-Arm individuell höchst verträgliche Dosis von Glimperid erhielten. Die Dosis konnte bei Patienten mit häufigen Hypoglykämien reduziert werden. In der Erhaltungsphase war eine Dosiserhöhung nicht erlaubt. Demographische Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich. Das mittlere Alter betrug 72,5 bzw. 72,7 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 39,7 /36,7%: Auch für die mittleren BMI-Werte (29,85 kg/m² und 29,29 kg/m²), das mittlere Gewicht (84,2 kg und 83,3 kg), den HbA1c-Wert (7,58% und 7,62) und die mittlere Krankheitsdauer (jeweils 7,58 Jahre) konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der Anteil der Studienabbrecher war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (19,7% und 20,8%). Der primärer Studienendpunkt nachzuweisen das mehr Patienten den Zielwert von <7% HbA1c ohne einer bestätigten Hypoglykämie nach 52 Wochen erreichen mit Saxagliptin+Metformin als mit Glimperid+Metformin. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. In der Saxagliptin+Metformin Gruppe erreichten 37,9% der Patienten und in der Glimperid+Metformin 38,2% der Patienten den Kombinierten Endpunkt (OR [95%-KI]: 0,99 [0,73; 1,34]).

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			
D1680C00001	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive web response system (IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg (104 Wochen) verblindet. Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

D1680L00002: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) sowie die Stratifizierung nach Alter $<75/\geq 75$ erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS) Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Verblindung wurde auch bei notwendiger Titrierung des Sulfonylharnstoffs in Abhängigkeit von Laborwerten mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben 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	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamt mortalität
D1680C00001	ja	ja	ja	ja*	nein**
D1680L00002	ja	ja	ja	ja*	nein**

*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiale Morbidität und Mortalität“ verwendet. Eine gepoolte Analyse von weiteren Folgekomplikationen wurde ergänzend hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Für andere Folgekomplikationen liegen keine Daten vor.

** Mortalität war in den Studien nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Insgesamt gab es in der Studie D1680C00001 4 Todesfälle in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe und 2 Todesfälle in der Metformin+ Sulfonylharnstoff-Gruppe nach 104 Wochen. In der Studie D1680L00002 gab es jeweils einen Todesfall in jeder Behandlungsgruppe. Die Auswertung der Anzahl der Todesfälle erfolgte im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

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

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680C00001	nein	nein	nein	nein	ja
D1680L00002	nein	nein	nein	nein	ja

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studiendaten 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 Komata, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ liegen Daten aus einer von AZ/BMS durchgeführten gepoolten Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, muss für die Beurteilung der Hypoglykämierate das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und kann nur gemeinsam betrachtet werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wurden daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien

getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss wurden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Tabelle 4-6 entnommen werden. Für den Composite Endpunkt „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ liegen post-hoc Auswertungen vor (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012a; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b).

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
D1680C00001	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52/104 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wird eine Analyse mit observed cases durchgeführt
D1680L00002	anhand der Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet.) Zusätzlich wird eine Repeated-Measures-Analyse 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 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
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001: Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war der primäre Endpunkt in der Studie und wurde anhand der Differenz der HbA1c-Werte in Woche 52 und Woche 104 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA). Die Adjustierung erfolgte bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. 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

Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

D1680L00002: Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) war ein sekundärer Endpunkt der Studie und wurde aber wie in der Studie D1680C00001 anhand der Differenz der adjustierten (nach dem Ausgangswert) HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. 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 Wert danach hatten, analysiert wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. 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.

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

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)	
LOCF									
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Sulfonylharnstoff				
52 Wochen	423	7,65 (0,044)	7,09 (0,051)	-0,57 (0,040)	423	7,65 (0,041)	6,99 (0,046)	-0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [-0,02;0,20]
104 Wochen	423	7,65 (0,044)	7,27 (0,050)	-0,38 (0,040)	423	7,65(0,041)	7,27 (0,046)	-0,38 (0,040)	0,00 (0,057) [-0,11;0,11]
D1680L00002									
52 Wochen	353	7,59 (0,035)	7,16 (0,039)	-0,44 (0,036)	345	7,62 (0,035)	6,97 (0,041)	-0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10;0,30]
Repeated-Measures-Analyse									
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Sulfonylharnstoff				
52 Wochen	316	7,47 (0,043)	6,77 (0,041)	-0,70 (0,045)	323	7,55 (0,044)	6,78 (0,044)	-0,77 (0,045)	0,07 (0,637) [-0,05;0,19]
104 Wochen	184	7,25 (0,052)	6,61 (0,039)	-0,64 (0,059)	160	7,29 (0,054)	6,61 (0,044)	-0,69 (0,063)	0,05 (0,863) [-0,12;0,22]
D1680L00002									
52 Wochen	285	7,59 (0,035)	7,04 (0,036)	-0,41 (0,038)	279	7,62 (0,035)	6,85 (0,037)	-0,61 (0,038)	0,20 (0,054) [0,09;0,30]

*adjustiert nach Ausgangswert;; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall,

Die aktivkontrollierte Studie D1680C00001 (Tabelle 4-20) zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Als Nicht-Unterlegenheitsschranke war im Protokoll ein Unterschied von 0,35 % festgelegt. Beide Therapiearme in der Studie zeigen eine adäquate Blutzuckerkontrolle nach 52 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,57%, Metformin+Sulfonylharnstoff: -0,66%) und nach 104 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,38%, Metformin+Sulfonylharnstoff: -0,38%).

In der Studie D1680L00002 gab es in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe eine höhere HbA1c-Reduktion von 0,20% gegenüber Metformin+Saxagliptin. Dieser Unterschied ist gemäß der unter Tabelle 4-6.beschriebenen Methodik nicht klinisch relevant, da das gesamte Konfidenzintervall unterhalb der klinischen Relevanzgrenze von 0,35% lag.

Die Observed Cases / Repeated Measures-Analyse 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.

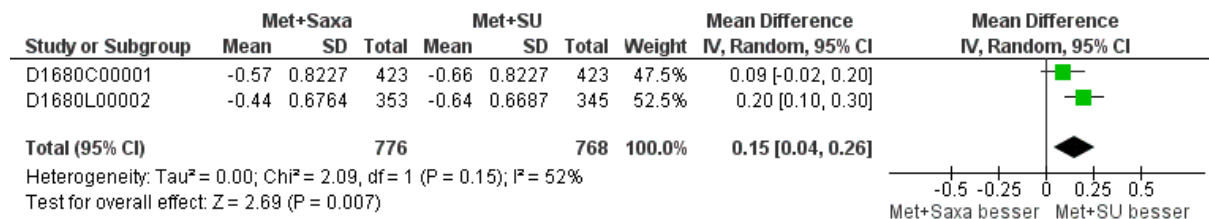


Abbildung 2: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Die Meta-Analyse der beiden Studien ergab bei moderater Heterogenität keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen der Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe.

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 4-21: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52/104 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 52/104 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“)
D1680L00002	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase mittels Tagebuch („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“)

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 4-22: 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
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001: Eine bestätigte Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis. Eine Hypoglykämie galt als bestätigt, falls ein Hypoglykämie Symptom vorlag und der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL lag. Patientenberichtete Hypoglykämien wurden

vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ist in der Studie niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

D1680L00002: In dieser Studie waren bestätigte Hypoglykämien wie in Studie D1680C00001 ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis. Bei einem Hypoglykämiesymptom musste der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL liegen. Patientenberichtete Hypoglykämien wurden vom Patienten in einem Tagebuch festgehalten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ist in der Studie niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonylharnstoff		
52 Wochen	428	13 (3,0)	430	156 (36,3)	0,06 [0,03;0,10]
104 Wochen	428	15 (3,5)	430	165 (38,4)	0,06 [0,03;0,10]
D1680L00002					
52 Wochen	359	21 (5,8)	359	125 (34,8)	0,12 [0,07;0,19]

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonylharnstoff		
52 Wochen	428	0	430	38 (8,8)	0,01[0,00;0,21]
104 Wochen	428	0	430	43 (10)	0,01 [0,00;0,17]

D1680L00002					
52 Wochen	359	3 (0,8)	359	51 (14,2)	0,05 [0,02;0,16]

In der Studie D1680C00001 traten nach 52/104 Wochen bei 36,3%/38,4% der mit Sulfonylharnstoff+Metformin behandelten Patienten und bei 3,0%/3,5% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auf (Absolute Risikoreduktion – ARR= 33,3% bzw. 34,9%). Das Odds Ratio für eine patientenberichtete Hypoglykämie zeigt sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen einen signifikanten Vorteil zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

In der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe brachen 11 (2,6%) Patienten aufgrund schwerer und/oder häufiger Hypoglykämien die Studie innerhalb der 104 Behandlungswochen ab, während es in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe keinen solchen Fall gab.

Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) kamen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht vor. In der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe hatten hingegen 8,8% der Patienten nach 52 Wochen und 10% der Patienten nach 104 Wochen bestätigte Hypoglykämien (ARR= 8,8% bzw. 10%).

Auch in der Studie D1680L00002 traten nach 52 Wochen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe signifikant weniger patientenberichtete und bestätigte Hypoglykämien auf. In der Metformin+Saxagliptin-Gruppe kamen patientenberichte/bestätigte Hypoglykämien bei 5,8%/0,8% und in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe bei 34,8%/14,2% der Patienten vor (ARR patientenberichtete=29,0%; bestätigte = 13,4%).

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.

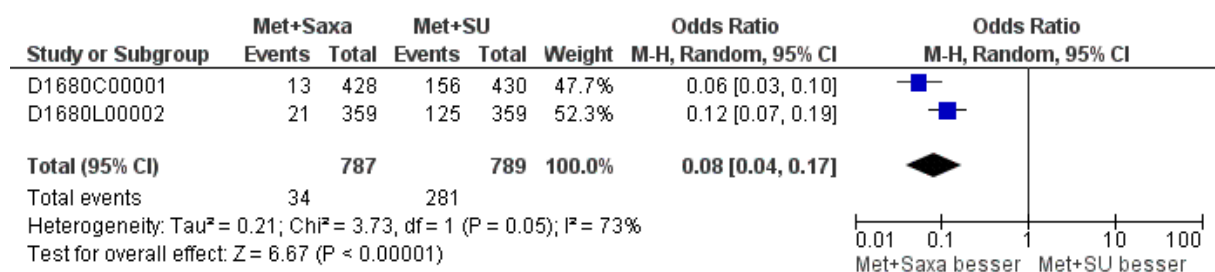


Abbildung 3: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien

Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigt einen signifikanten Effekt zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff. Bei beiden Studien lag trotz hoher Heterogenität ($I^2=73\%$) ein konsistenter Effekt in eine Richtung vor, wobei dieser in Studie D1680C00001 größer ist. Die absolute Risikodifferenz betrug hierbei 31,3%.

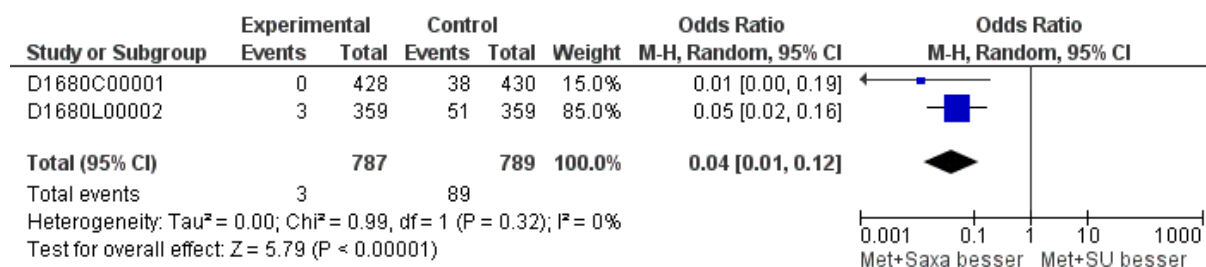


Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien

Die Meta-Analyse zeigt bei homogener Datenlage einen signifikanten Effekt zugunsten von Metformin+Saxagliptin. Die absolute Risikodifferenz für bestätigte Hypoglykämien betrug 10,9%.

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 4-25: Operationalisierung von gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	<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 52/104 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52/104 erreicht haben (LOCF)
D1680L00002	<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 52 erreicht haben (LOCF) - Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF)

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 4-26: 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
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft 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 wird 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 4.3.1.3.1).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
104 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
D1680L00002				
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen

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

Bei dem Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sulfonylharnstoff in der Studie D1680C00001 lag hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle keine Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsgruppen vor. Jedoch gab es in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit ein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

Die Blutzuckerkontrolle in der Studie D1680L00002 war in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Dieser Unterschied war aber nicht klinisch relevant (siehe Tabelle 4-6). Somit ergab sich kein Vor- oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle. Allerdings traten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe signifikant weniger patientenberichtete sowie bestätigte Hypoglykämien auf. Dies entspricht einem Vorteil. Somit besteht ein Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurde ein Endpunkt definiert, welcher eine gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien für den einzelnen Patienten erlaubt

Zudem werden post-hoc Auswertungen zur Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, dargestellt (Tabelle 4-28) sowie zur Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% erreicht haben, ebenfalls ohne Hypoglykämien (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Metformin+ Sulfonylharnstoff N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+ Sulfonylharnstoff	
Nach 52 Wochen	423	119 (28,1)	423 72 (17,0)	1,91 [1,37;2,66]
Nach 104 Wochen	423	85 (20,1)	423 45 (10,6)	2,11 [1,43;3,12]
D1680L00002				
Nach 52 Wochen	353	47 (13,3)	345 56 (16,2)	0,79 [0,52;1,21]

Tabelle 4-29: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Metformin+ Sulfonylharnstoff N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+ Sulfonylharnstoff		
Nach 52 Wochen	324	134 (41,1)	320	99 (30,9)	1,57 [1,14;2,18]
Nach 104 Wochen	324	99 (30,6)	320	57 (17,8)	2,03 [1,40;2,94]
D1680L00002					
Nach 52 Wochen	314	118 (37,6)	303	96 (31,7)]	1,30 [0,93;1,81]

In der Studie D1680C00001 zeigt eine gemeinsame Betrachtung der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien, dass Saxagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff besser in der Lage ist, den HbA1c Wert unter 6,5 bzw. 7% abzusenken ohne gleichzeitig Hypoglykämien zu induzieren.

In der Studie D1680L00002 gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

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.

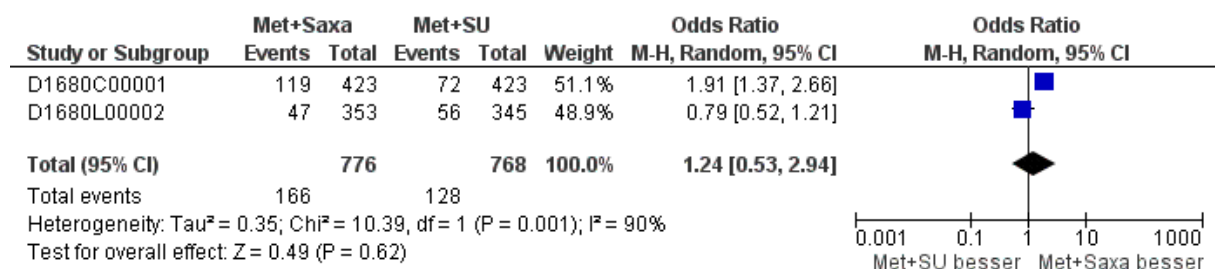


Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

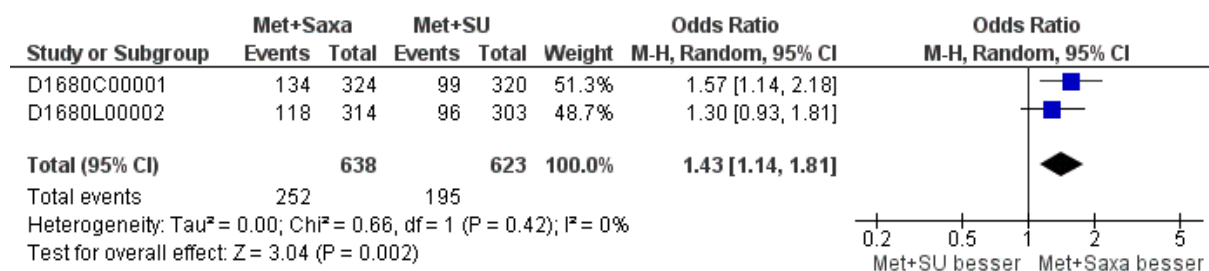


Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, zeigte die Meta-Analyse eine heterogene Datenlage. In Studie D1680C00001 erreichten mehr Patienten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe dieses Kriterium als Patienten in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe; wohingegen es in Studie D1680L00002 keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen gab.

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben, ergab die Meta-Analyse bei homogener Datenlage einen signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

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 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 4-30: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52/104 (LOCF) betrachtet.)
D1680L00002	Im Rahmen der körperlichen Untersuchungen in den einzelnen Visiten anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52

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 4-31: 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
D1680C00001	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001: Eine Gewichtsveränderung war in der Studie ein sekundärer Key-Endpunkt und wurde anhand der Differenz des Körpergewichts zwischen Woche 52 bzw. Woche 104 und dem Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA). Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, das Körpergewicht ist objektiv messbar und die Messungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

D1680L00002: Die Gewichtsveränderung wurde in dieser Studie im Rahmen der körperlichen Untersuchungen während der einzelnen Visiten untersucht. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, das Körpergewicht ist objektiv messbar und die Messungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. 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 4-32: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N'	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N'	Ausgangswert Mittelwert (SE)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
LOCF									
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Sulfonylharnstoff				
52 Wochen	42 4	88,69 (0,905)	87,59 (0,902)	-1,10 (0,17)	42 6	88,57 (0,955)	89,68 (0,986)	1,11 (0,17)	-2,2 (0,24) [-2,7;-1,7]
104 Wochen	42 4	88,69 (0,905)	87,47 (0,898)	-1,22 (0,20)	42 6	88,57 (0,955)	89,80 (0,987)	1,24 (0,20)	-2,5 (0,29) [-3,02;-1,90]
OBSERVED CASES									
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Sulfonylharnstoff				
52 Wochen	31 6	88,54 (1,074)	87,26 (1,063)	-1,28 (0,210)	32 5	89,10 (1,101)	90,30 (1,132)	1,20 (0,218)	-2,48 (0,302) [-3,07;-1,19]
104 Wochen	18 6	85,92 (1,381)	83,63 (1,329)	-2,28 (0,319)	16 5	89,28 (1,586)	90,60 (1,650)	1,33 (0,363)	-3,61 (0,483) [-4,56;-2,66]
D1680L00002									
52 Wochen	28 9	84,1 (0,90)	83,3 (0,91)	-0,80 (0,20)	28 2	83,9 (0,90)	84,9 (0,93)	1,0 (0,18)	-1,8 (0,2691) [-2,33;-1,27]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

In der Studie D1680C00001 zeigt sich sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen eine Gewichtsreduktion in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (-1,1 kg nach 52 und -1,2 kg nach 104 Wochen). In der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe nahmen die Patienten im Mittel an Gewicht zu (+1,1 kg nach 52 Wochen und +1,2 kg nach 104 Wochen). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war statistisch signifikant.

In der Studie D1680L00002 haben die Patienten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe durchschnittlich 0,8 kg abgenommen und in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe 1,0 kg zugenommen. Die Differenz von -1,8 kg ist ebenfalls statistisch signifikant.

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.

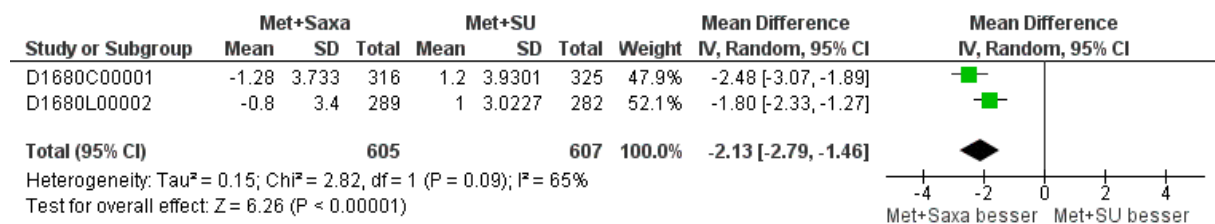


Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung

Bei moderater Heterogenität der Studien und in beiden Studien gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekten zeigte die Meta-Analyse eine signifikante Gewichtabnahme zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

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 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 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
D1680C00001	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
D1680L00002	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive Hypoglykämien) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

^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 4-34: 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
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001/D1680L00002: 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 (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Es wurden jeweils die Patienten, die mindestens ein unerwünschtes oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten, oder die Patienten, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, gezählt.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00001				
Nach 52 Wochen [§]				
Metformin+Saxagliptin	428	260 (60,7)	39 (9,1)	18 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	293 (68,1)	32 (7,4)	19 (4,4)
OR [95%-KI]		0,72 [0,55;0,96]	1,25 [0,77;2,03]	0,95 [0,49;1,84]
Nach 104 Woche [§]				
Metformin+Saxagliptin	428	287 (67,1)	54 (12,6)	21 (4,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	312 (72,6)	55 (12,8)	24 (5,6)
OR [95%-KI]		0,77 [0,51;1,03]	0,98 [0,66;1,47]	0,87 [0,48;1,59]
Nach 52 Wochen*				
Metformin+Saxagliptin	428	257 (60,0)	39 (9,1)	18 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	244 (56,7)	32 (7,4)	19 (4,4)
OR [95%-KI]		1,15 [0,87;1,50]	1,25 [0,77;2,03]	0,95 [0,49;1,84]
Nach 104 Wochen*				
Metformin+Saxagliptin	428	284 (66,4)	54 (12,6)	21 (4,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	275 (64,0)	55 (12,8)	24 (5,6)
OR [95%-KI]		1,11 [0,84;1,47]	0,98 [0,66;1,47]	0,87 [0,48;1,59]
D1680L00002				
Nach 52 Wochen [§]				
Metformin+Saxagliptin	359	213 (59,3)	41 (11,4)	16 (4,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	359	213 (59,3)	32 (8,9)	11 (3,1)
OR [95%-KI]		1,00 [0,74;1,35]	1,32 [0,81;2,15]	1,48 [0,68;3,23]

[§] Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen

* Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien ausgeschlossen

In der Studie D1680C00001 unterscheidet sich der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse kaum zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen. Ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der

Metformin+Saxagliptin-Gruppe war für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen zu erkennen.

In der Betrachtung der unerwünschten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war die Anzahl der Betroffenen in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich.

Die Unterschiede in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse kann auf das geringere Auftreten von Hypoglykämien zurückzuführen sein. Der Anteil der Patienten mit Hypoglykämien war in den beiden Studien jeweils in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe signifikant höher als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Betrachtet man die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ohne die Hypoglykämien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlungsoptionen (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012c). Die Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis sind in beiden Gruppen ähnlich.

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.

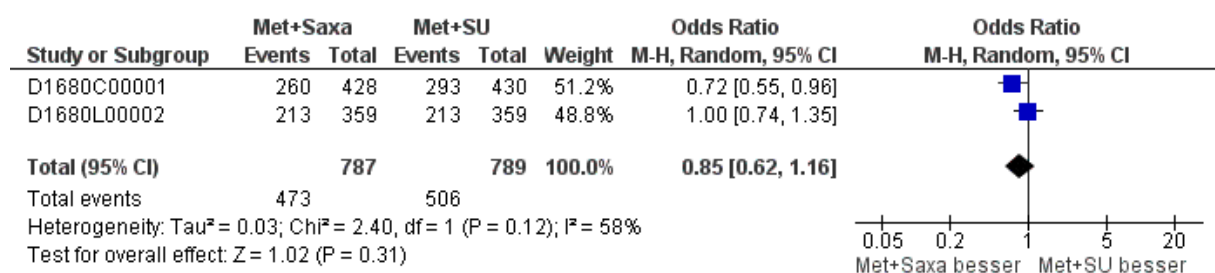


Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt die Meta-Analyse bei moderater Heterogenität keinen signifikanten Effekt zugunsten einer Behandlungsoption.

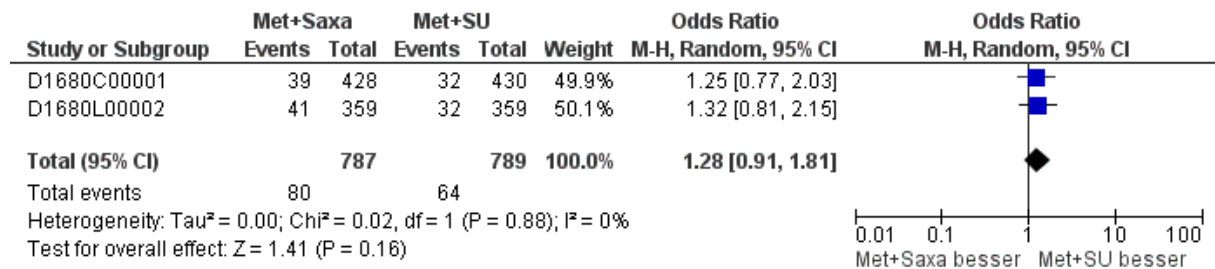


Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

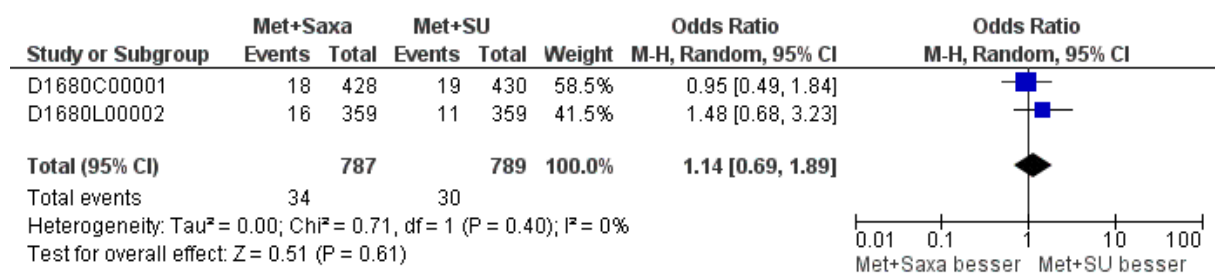


Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage keinen signifikanten Effekt zugunsten einer Behandlungsoption.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fort

laufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 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 4-36: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1680C00001	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC)
D1680L00002	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC) von einem unabhängigen Komitee.

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 4-37: 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
D1680C00001	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680L00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00001/D1680L00002: das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kardiale Ereignisse in der Studie ist niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) Kardiale Ereignisse vor. In der SOC Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation bekommen hatten, erhoben.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	428	21 (4,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	19 (4,4)
OR [95%-KI]		1,12 [0,59;2,11]
Nach 104 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	428	28 (6,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	430	29 (6,7)
OR [95%-KI]		0,97 [0,57;1,66]
D1680L00002		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	359	16 (4,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	359	27 (7,5)
OR [95%-KI]		0,57 [0,30;1,08]

In der Studie D1680C00001 konnte weder nach 52 noch nach 104 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff beobachtet werden. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen sehr gering.

Auch in der Studie D1680L00002 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nach 52 Wochen.

Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Zur Interpretation der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wird deshalb in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich eine von AZ/BMS durchgeführte Meta-Analyse herangezogen, welche das Ziel hatte, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen.

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.

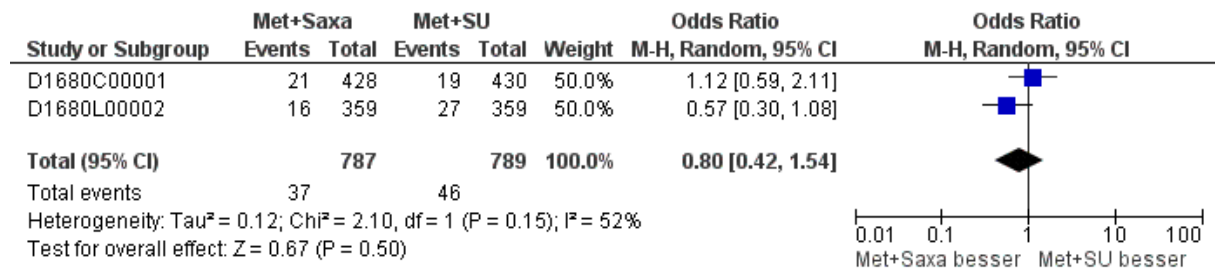


Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse

Bei moderater Heterogenität zeigt die Meta-Analyse keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer Behandlungsoption.

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 4.3.2.1.3.1.

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

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 Merkmale dargestellt (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012a; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012d; AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012e):

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

- Alter (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre)

Die Wahl der einen Altersgrenze beruht darauf, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) den älteren Patienten als in der Regel älter als 65 Jahre definiert (Hader C et al., 2004). Das entspricht den oben dargestellten in der Studie D1680C00001 a priori definierten Altersgrenzen. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene und ältere Patienten dargestellt werden. Der zweite Cut-off der Altersgrenze wurde aufgrund der a priori definierten Subgruppen der Studie D1680L00002 gewählt.

Diabetes mellitus kann gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner et al., 2004; AkdÄ, 2009):

- 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 ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen							
<65	318	-0,54	0,045	311	-0,59	0,046	0,05 (0,065) [-0,08;0,18]
≥ 65	105	-0,64	0,079	112	-0,84	0,077	0,20 (0,110) [-0,02;0,41]
Interaktionstest [°]							p=0,5308
104 Wochen							
<65	318	-0,35	0,046	311	-0,30	0,047	-0,06 (0,066) [-0,19;0,07]
≥ 65	105	-0,46	0,080	112	-0,60	0,078	0,14 (0,112) [-0,08;0,36]
Interaktionstest [°]							p=0,1540

SE: Standardfehler, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; ° Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA- Modell

In der Studie D1680C00001 ergab der Interaktionstest auf der Basis des Kovarianzanalysemodells für die Woche 52 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, für die Woche 104 ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Jedoch waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen jeweils nicht signifikant.

Desweiteren wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten <75 Jahre und ≥ 75 Jahre durchgeführt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen							
<75	402	-0,56	0,040	402	-0,63	0,040	0,07 (0,057) [-0,04;0,18]
≥ 75	21	-0,64	0,177	21	-1,11	0,177	0,46 (0,250) [-0,03;0,95]
							p=0,1259
104 Wochen							
<75	402	-0,37	0,041	402	-0,35	0,041	-0,02 (0,058) [-0,13;0,10]
≥ 75	21	-0,64	0,180	21	-0,91	0,180	0,27 (0,254) [-0,23;0,77]
Interaktionstest ^o							p=0,2688
D1680L00002							
52 Wochen							
<75	212	-0,46	0,044	210	-0,57	0,044	0,11 (0,062) [-0,01;0,23]
≥ 75	141	-0,40	0,060	135	-0,74	0,061	0,34 (0,085) [0,18;0,51]
Interaktionstest							p=0,0221

SE: Standardfehler, *Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; ^o Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

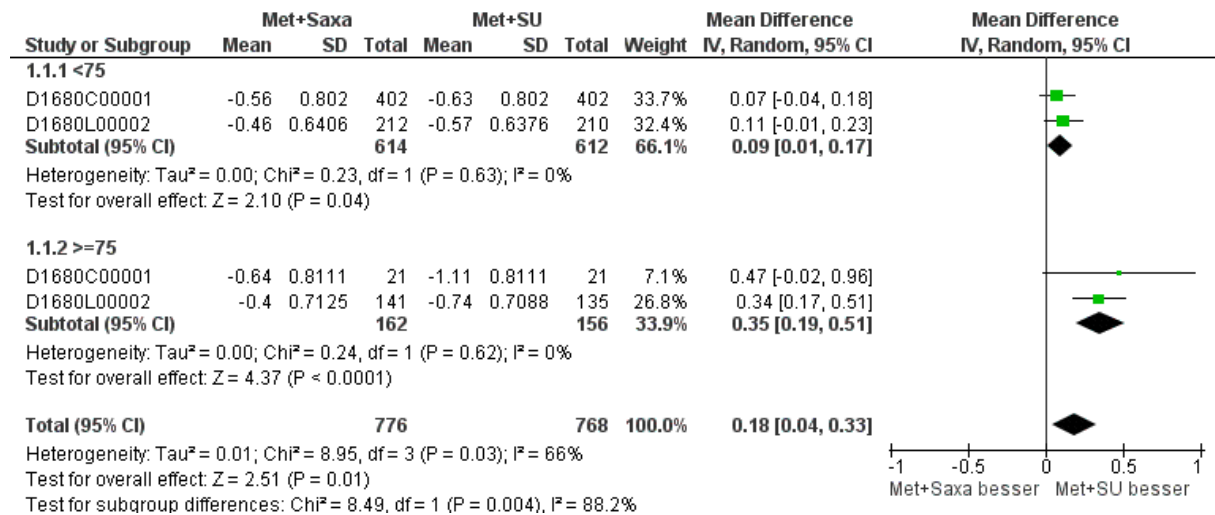


Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“.

Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte einen Beleg für eine Effektmodifikation für das Alter der Patienten bezüglich der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes. Beide Subgruppen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoffe. Dieser Unterschied war bei den Betagten (über 75-jährigen) klinisch relevant während sich das blutzuckersenkende Potenzial im Vergleich zum Ausgangswert von Metformin+Saxagliptin bei Patienten < 75 Jahre nicht klinisch relevant unterscheidet.

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

Tabelle 4-41: 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			Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonyl- harnstoff			
52 Wochen							
Männlich	210	-0,48	0,056	228	-0,73	0,054	0,25 (0,077) [0,10;0,41]
Weiblich	213	-0,65	0,055	195	-0,57	0,058	-0,08 (0,080) [-0,24;0,07]
Interaktionstest ^o							p= 0,0026
104 Wochen							
Männlich	210	-0,29	0,057	228	-0,41	0,055	0,12 (0,079) [-0,04;0,27]
Weiblich	213	-0,47	0,057	195	-0,34	0,059	-0,13 (0,082) [-0,29;0,03]
Interaktionstest ^o							p=0,0322
D1680L00002	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonyl- harnstoff			
52 Wochen							
Männlich	214	-0,45	0,046	218	-0,68	0,045	0,23 (0,064) [0,10;0,35]
Weiblich	139	-0,40	0,057	127	-0,55	0,059	0,14 (0,082) [-0,02;0,30]
Interaktionstest							p=0,4170

*adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler; ^o Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

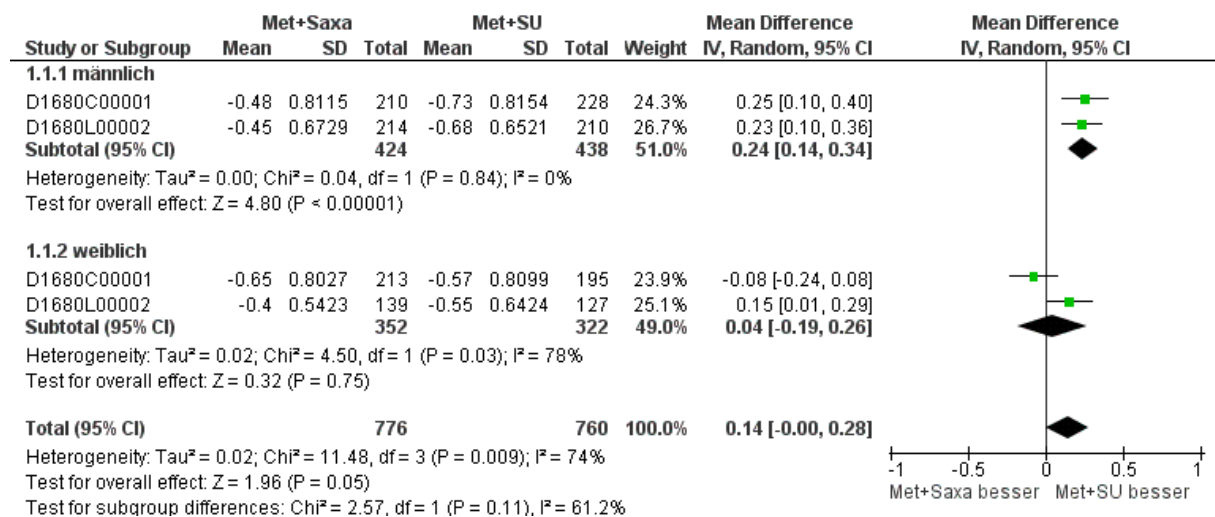


Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Da die Meta-Analyse der zwei Studien bei den Frauen eine heterogene Datenlage ($I^2=78\%$; $p=0,03$) zeigt, ist die Interpretation der Interaktion mit Vorsicht zu betrachten, daher werden zusätzlich noch die einzelnen Studien getrennt betrachtet. Die Interaktionstests für die Studie D1680C00001 zeigten zum Niveau 0,2 statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht, sowohl zur Woche 52 ($p= 0,0026$) als auch zur Woche 104 ($p=0,0322$). Der Interaktionstest in Studie D1680L00002 zeigte keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,4170$). Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse wird die Effektmodifikation in Studie D1680C00001 nicht als fazitrelvant angesehen.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonylharnstoff		
52 Wochen					
<65	322	11 (3,4)	317	111 (35,0)	0,07 [0,03;0,12]
≥65	106	2 (1,9)	113	45 (39,8)	0,03 [0,01;0,12]
Interaktionstest ^o					p=0,31; I ² =1,4%;
104 Wochen					
<65	322	13 (4,0)	317	119 (37,5)	0,07 [0,04;0,13]
≥65	106	2 (1,9)	113	46 (40,7)	0,03 [0,01;0,12]
Interaktionstest ^o					p=0,25; I ² =23,7%

^oEigene Berechnung

In der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Studie D1680C00001 ist der Therapieeffekt bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien über die Altersgruppen hinweg konstant.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonylharnstoff		
52 Wochen					
<75	407	12 (2,9)	409	147 (35,9)	0,05 [0,03;0,10]
≥75	21	1 (4,8)	21	9 (42,9)	0,07 [0,01;0,59]
Interaktionstest ^o					p=0,86; I ² = 0%
D1680L00002					
52 Wochen					
<75	217	13 (6,0)	216	81 (37,5)	0,11 [0,06;0,20]
≥75	142	8 (5,6)	143	44 (30,8)	0,13 [0,06;0,30]
Interaktionstest ^o					p=0,65; I ² = 0%

^oEigene Berechnung

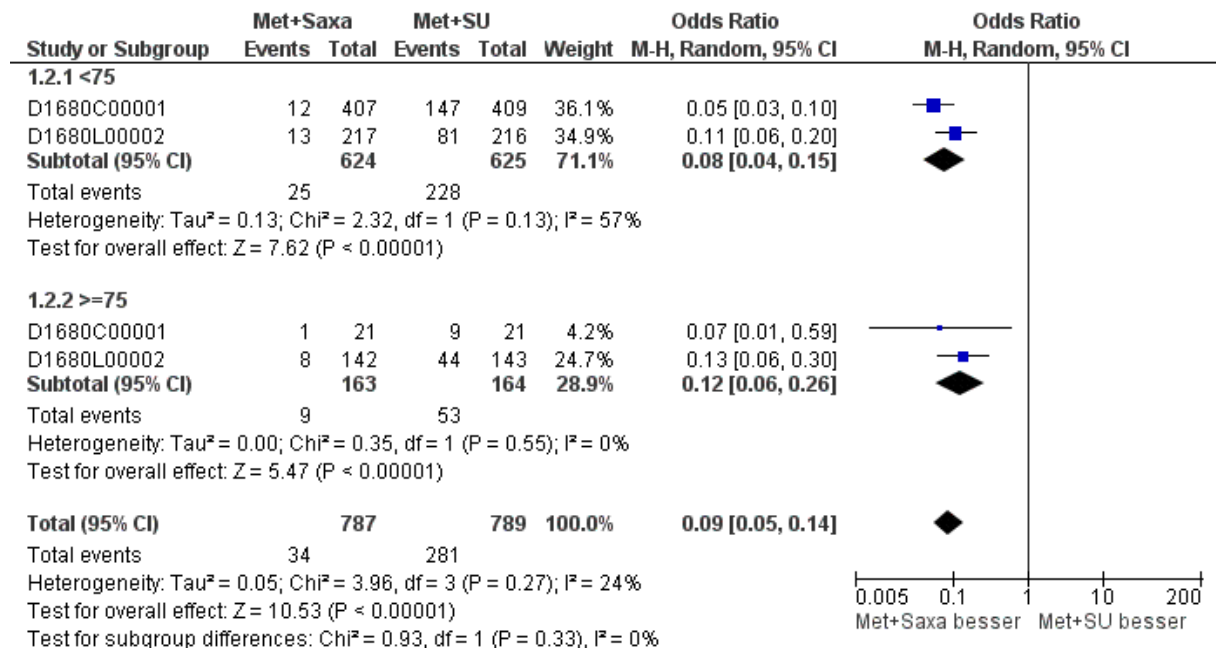


Abbildung 14: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichtete Hypoglykämien

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 traten in der Metformin+Saxagliptin signifikant weniger patientenberichtete Hypoglykämien auf, wobei der Interaktionstest keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter aufweist.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
52 Wochen			
<65	322	0 (0,0)	317 23 (7,3)
≥65	106	0 (0,0)	113 15 (13,3)
Interaktionstest ^o			p=0,83; I ² =0%
104 Wochen			
<65	322	0 (0,0)	317 26 (8,2)
≥65	106	0 (0,0)	113 17 (15,0)
Interaktionstest ^o			p=0,84; I ² =0%

^oEigene Berechnung

Die Studie D1680C00001 zeigte keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich bestätigter Hypoglykämien.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonylharnstoff		
52 Wochen					
<75	407	0 (0,0)	409	37 (9,0)	0,01 [0,00;0,20]
≥75	21	0 (0,0)	21	1 (4,8)	0,32 [0,01;8,26]
Interaktionstest ^o					p=0,14; I ² = 54,9%
D1680L00002					
52 Wochen					
<75	217	1 (0,5)	216	37 (17,1)	0,02 [0,00;0,16]
≥75	142	2 (1,4)	143	14 (9,8)	0,13 [0,03;0,59]
Interaktionstest ^o					p=0,14; I ² = 54%

^oEigene Berechnung

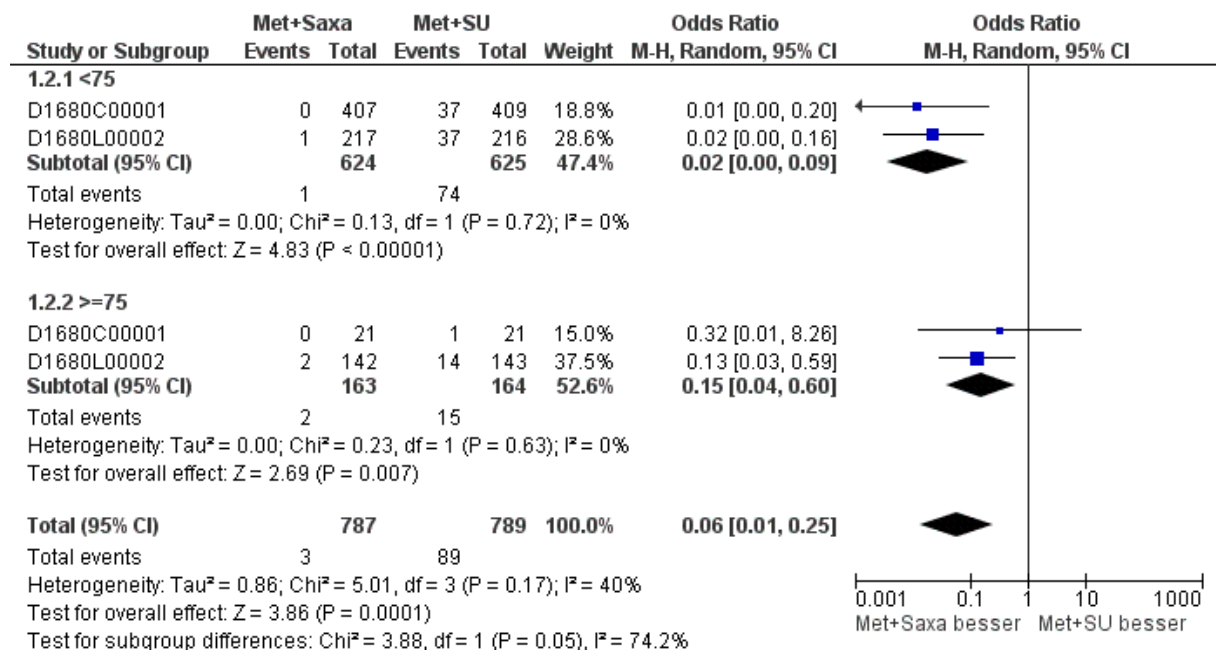


Abbildung 15: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Bestätigte Hypoglykämien

In den Studien D1680C00001 und D1680L00002 traten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe signifikant weniger patientenberichtete Hypoglykämien auf, wobei der

Interaktionstest einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter aufweist. Jedoch ist der Effekt in beiden Subgruppen jeweils zugunsten von Metformin+Saxagliptin, so dass sich keine Veränderung an der Interpretation der Gesamtpopulation ergibt.

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonyl-harnstoff	
52 Wochen			
Männlich	212 5 (2,4)	232 83 (35,8)	0,04 [0,02;0,11]
Weiblich	216 8 (3,7)	198 73 (36,9)	0,07 [0,03;0,14]
Interaktionstest ^o			p=0,49; I ² =0%;
104 Wochen			
Männlich	212 6 (2,8)	232 89 (38,4)	0,05 [0,02;0,11]
Weiblich	216 9 (4,2)	198 76 (38,4)	0,07 [0,03;0,14]
Interaktionstest ^o			p=0,48; I ² =0%
D1680L00002			
52 Wochen			
Männlich	217 13 (6,0)	228 73 (32,0)	0,14 [0,07;0,25]
Weiblich	142 8 (5,6)	131 52 (39,7)	0,09 [0,04;0,20]
Interaktionstest ^o			p=0,44; I ² =0%;

^oEigene Berechnung

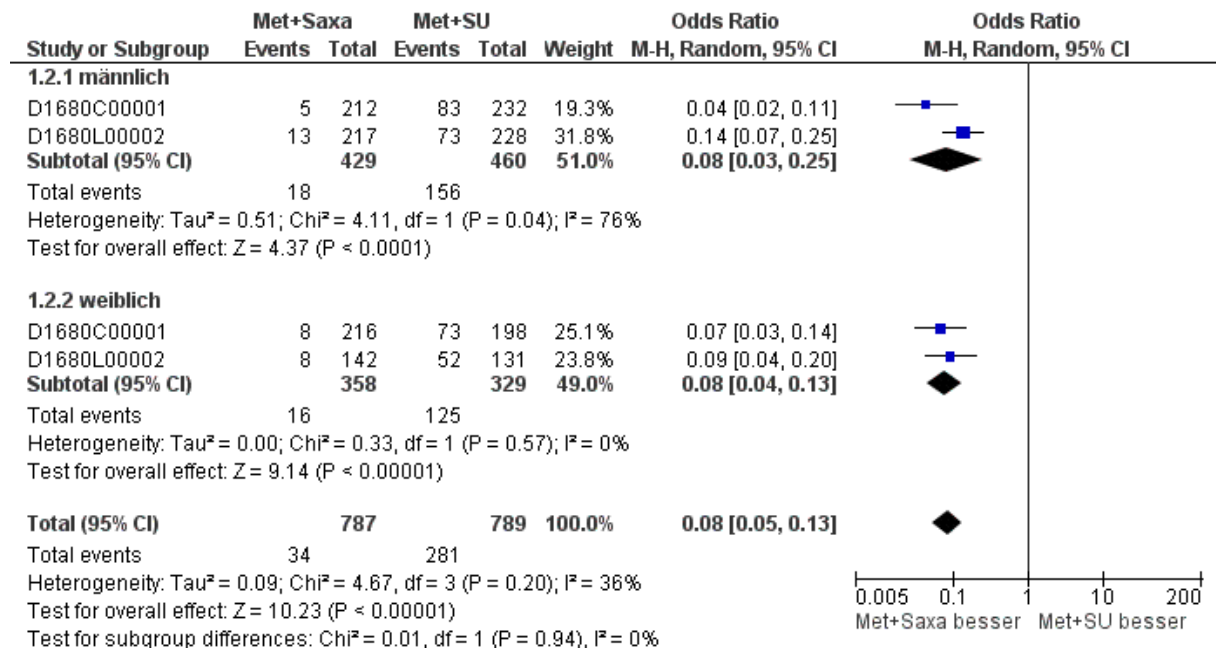


Abbildung 16: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Patientenberichte Hypoglykämien

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]		
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen					
Männlich	212	0 (0,0)	232	19 (8,2)	0,03 [0,00;0,43]
Weiblich	216	0 (0,0)	198	19 (9,6)	0,02 [0,00;0,35]
Interaktionstest ^o			p=0,92; I ² =0%		
104 Wochen					
Männlich	212	0 (0,0)	232	23 (9,9)	0,02 [0,00;0,35]
Weiblich	216	0 (0,0)	198	20 (10,1)	0,02 [0,00;0,33]
Interaktionstest ^o			p=0,98; I ² =0%		
D1680L00002					
52 Wochen					
Männlich	217	1 (0,5)	228	21 (9,2)	0,05 [0,01;0,34]
Weiblich	142	0 (0,0)	131	15 (11,5)	0,03 [0,0;0,45]
Interaktionstest ^o			p=0,76 ; I ² =0%		

^oEigene Berechnung

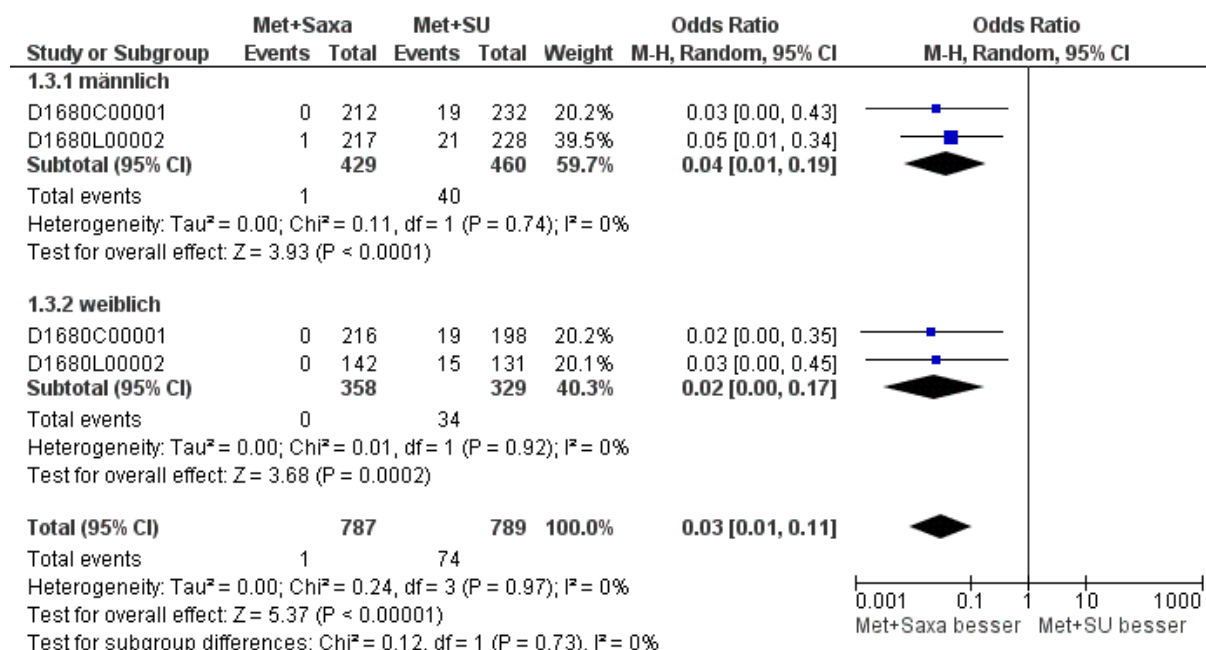


Abbildung 17: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Bestätigte Hypoglykämien

In der Studie D1680C00001 haben Männer und Frauen in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe ein geringeres Risiko, eine Hypoglykämie (sowohl patientenberichtet als auch bestätigt) zu entwickeln als in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe. Es ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001/ D1680L00002				
< 75 Jahre	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
≥ 75 Jahre	Nachteil	Vorteil	Vorteil	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 Ereigniss 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.

Tabelle 4-49: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonyl- harnstoff		
52 Wochen					
<65	318	81 (25,5)	311	46 (14,8)	1,97 [1,32;2,94]
≥65	105	38 (36,2)	112	26 (23,2)	1,88 [1,04;3,39]
Interaktionstest ^o					p=0,89 ; I ² =0%
104 Wochen					
<65	318	52 (16,4)	311	28 (9,0)	1,98 [1,21;3,22]
≥65	105	33 (31,4)	112	17 (15,2)	2,56 [1,32;4,96]
Interaktionstest ^o					p=0,54; I ² =0%

^oEigene Berechnung

Die Interaktionstests für die Studie D1680C00001 ergaben weder nach 52 noch nach 104 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien.

Tabelle 4-50: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonyl- harnstoff		
52 Wochen					
<75	402	111 (27,6)	402	66 (16,4)	1,94 [1,38;2,74]
≥75	21	8 (38,1)	21	6 (28,6)	1,54 [0,42;5,61]
Interaktionstest ^o					p=0,73; I ² =0%
D1680L00002					

52 Wochen					
<75	212	30 (14,2)	210	28 (13,3)	1,07 [0,62;2,68]
≥75	141	17 (12,1)	135	28 (20,7)	0,52 [0,27;1,01]
Interaktionstest ^o					p=0,10; I ² =62,5%

^oEigene Berechnung

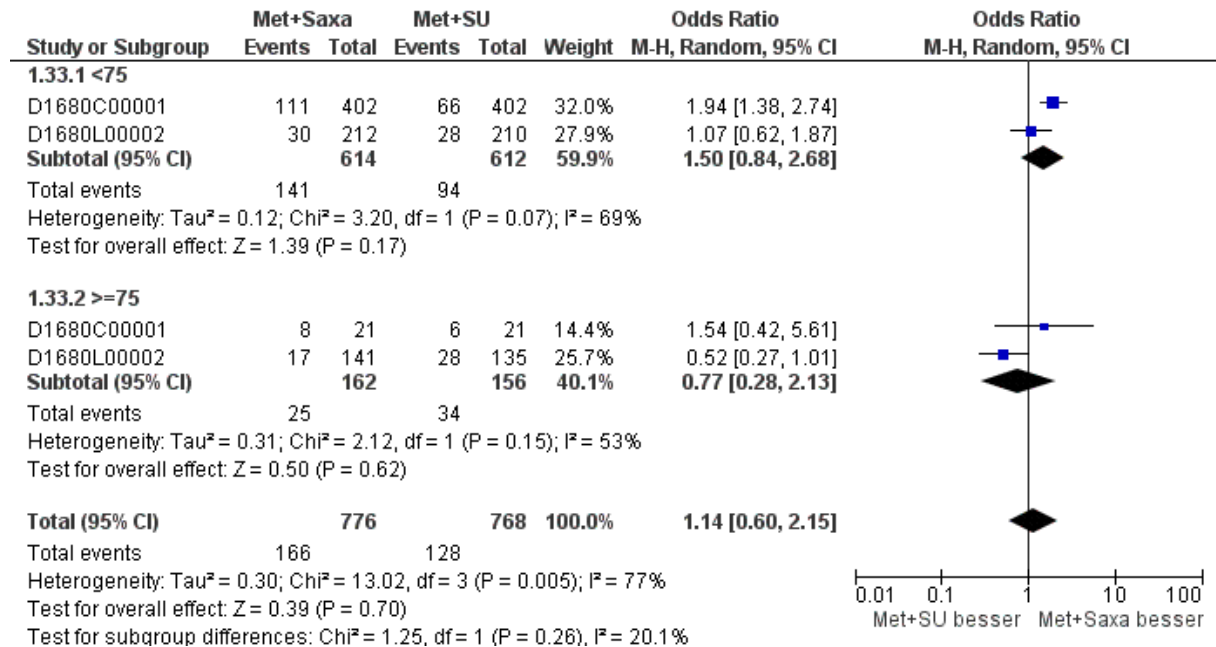


Abbildung 18: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Bezüglich des Anteil der der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben, ergab sich in der Zusammenschau der Studien kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, jedoch zeigt sich hier eine Heterogenität der einzelnen Subgruppen. Der Effekt in Studie D1680C00001 war sowohl bei den jüngeren Patienten als auch bei den älteren Patienten größer als der Effekt in Studie D1680L00002. Bei der Betrachtung der Interaktionstests der einzelnen Studien zeigte sich in Studie D1680C00001 kein signifikantes Ergebnis, wohingegen sich in Studie D1680L00002 eine signifikante Interaktion zeigte. Die Subgruppe der Älteren zeigte eine Tendenz zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff, während die jüngeren Patienten eher eine Tendenz zugunsten von Metformin+Saxagliptin zeigten. Beide Subgruppen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 4-51: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonyl- harnstoff		
52 Wochen					
<65	253	103 (40,7)	244	68 (27,9)	1,78 [1,22;2,59]
≥65	71	31 (43,7)	76	31 (40,8)	1,13 [0,58;2,17]
Interaktionstest ^o					p=0,24; I ² =29%
104 Wochen					
<65	253	77 (30,4)	244	38 (15,6)	2,37 [1,53;3,67]
≥65	71	22 (31,0)	76	19 (25,0)	1,35 [0,65; 2,78]
Interaktionstest ^o					p=0,19; I ² =42%

^oEigene Berechnung

Der Interaktionstest für die Studie D1680C00001 ergab nach 52 Wochen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien. Nach 104 Wochen zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion. Beide Subgruppen zeigten jedoch gleichgerichtete Effektschätzer, daher ergaben sich in keine fazitrelevanten Veränderungen.

Tabelle 4-52: 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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonyl- harnstoff		
52 Wochen					
<75	309	124 (40,1)	305	92 (30,2)	1,55 [1,11;2,17]
≥75	15	10 (66,7)	15	7 (46,7)	2,29 [0,52;10,01]
Interaktionstest ^o					p=0,62; I ² =0%
D1680L00002					
52 Wochen					
<75	189	75 (39,7)	188	53 (28,2)	1,68 [1,09;2,58]
≥75	125	43 (34,4)	115	43 (37,4)	0,88 [0,52;1,49]
Interaktionstest					p=0,06; I ² =71%

^oEigene Berechnung

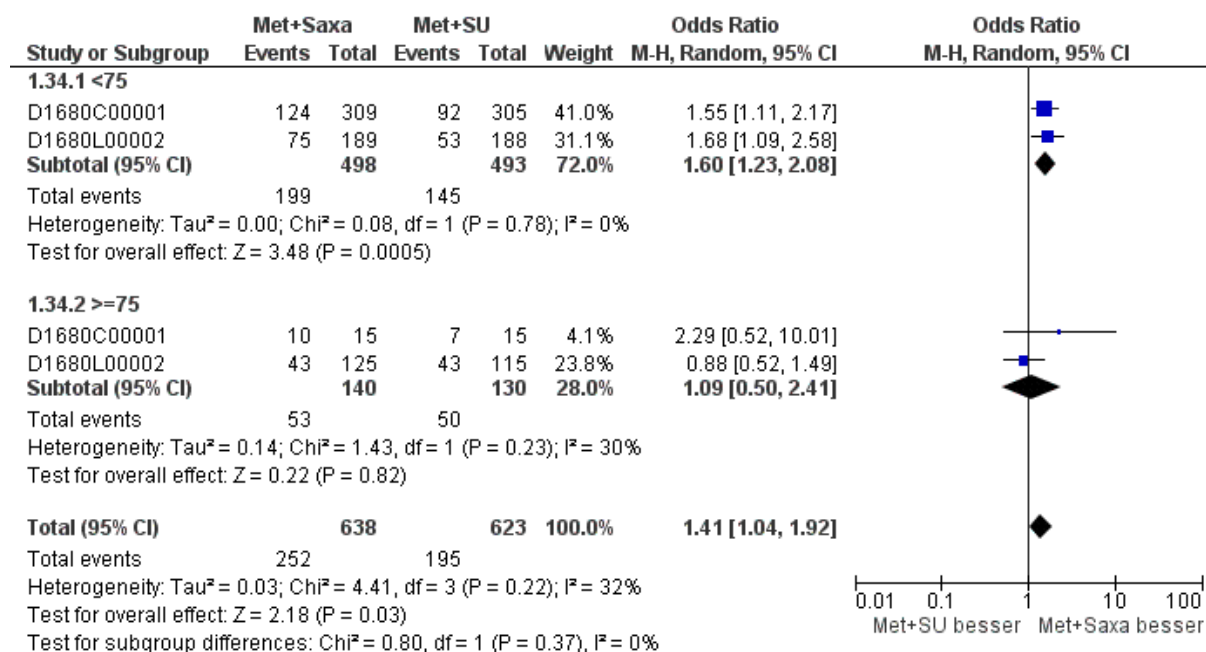


Abbildung 19: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Bei den über 75-Jährigen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, während die unter 75 Jährigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin aufwiesen (Absolute Risikoreduktion – ARR: 10,6%). Bezüglich des Anteils der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreichten, ergab sich in der Zusammenschau der Studien kein Hinweis 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 4-53: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blutzuckerkontrolle	Patientenberichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Beurteilung
D1680C00001/ D1680L00002				
Männlich	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Weiblich	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen

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

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 Ereigniss berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin		Metformin+Sulfonyl- harnstoff		
52 Wochen					
Männlich	210	55 (26,2)	228	46 (20,2)	1,40 [0,90;2,19]
Weiblich	213	64 (30,0)	195	26 (13,3)	2,79 [1,68;4,63]
Interaktionstest ^o					p=0,05; I ² =75%
104 Wochen					
Männlich	210	44 (21,0)	228	27 (11,8)	2,79 [1,68;4,63]
Weiblich	213	41 (19,2)	195	18 (9,2)	2,34 [1,30;4,24]
Interaktionstest ^o					p=0,66; I ² =0%
D1680L00002					
52 Wochen					
Männlich	214	28 (13,1)	218	39 (17,9)	0,69 [0,41;1,17]
Weiblich	139	19 (13,7)	127	17 (13,4)	1,02 [0,51;2,07]
Interaktionstest ^o					p=0,38; I ² =38%

^oEigene Berechnung

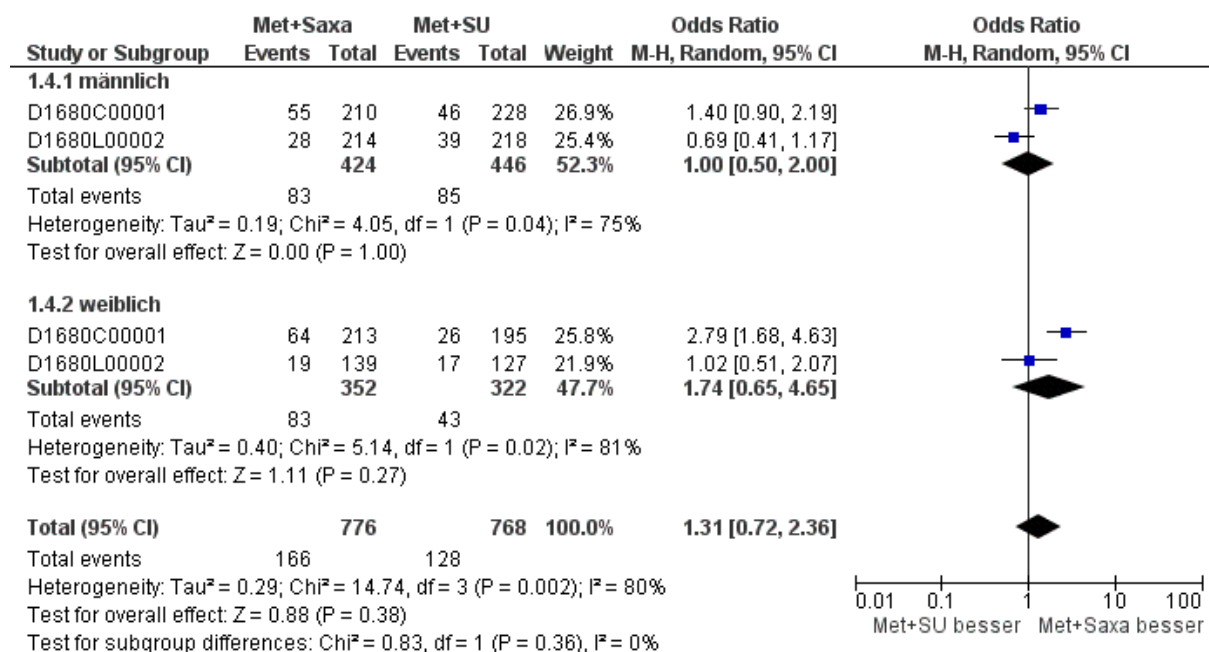


Abbildung 20: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Die Meta-Analyse ergab jeweils heterogene Subgruppen, daher ist der Interaktionstest nur eingeschränkt interpretierbar. Die Interaktionstests für die Studie D1680C00001 ergaben nach 52 Wochen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien anhand der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreichten. Jedoch war dieser Effekt nach 104 Wochen nicht mehr vorhanden. In Studie D1680L00002 zeigte sich kein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht.

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
52 Wochen			
Männlich	158	54 (34,2)	1,09 [0,69;1,73]
Weiblich	166	80 (48,2)	2,23 [1,39;3,56]
Interaktionstest ^o			p=0,03; I ² =77,9%

104 Wochen					
Männlich	158	43 (27,2)	174	32 (18,4)	1,66 [0,99;2,79]
Weiblich	166	56 (33,7)	146	25 (17,1)	2,46 [1,44;4,22]
Interaktionstest ^o					p=0,30; I ² =7%
D1680L00002					
52 Wochen					
Männlich	189	75 (39,7)	188	66 (35,1)	1,22 [0,80;1,85]
Weiblich	125	43 (34,4)	115	30 (26,1)	1,49 [0,85;2,59]
Interaktionstest ^o					p=0,36; I ² =0%

^oEigene Berechnung

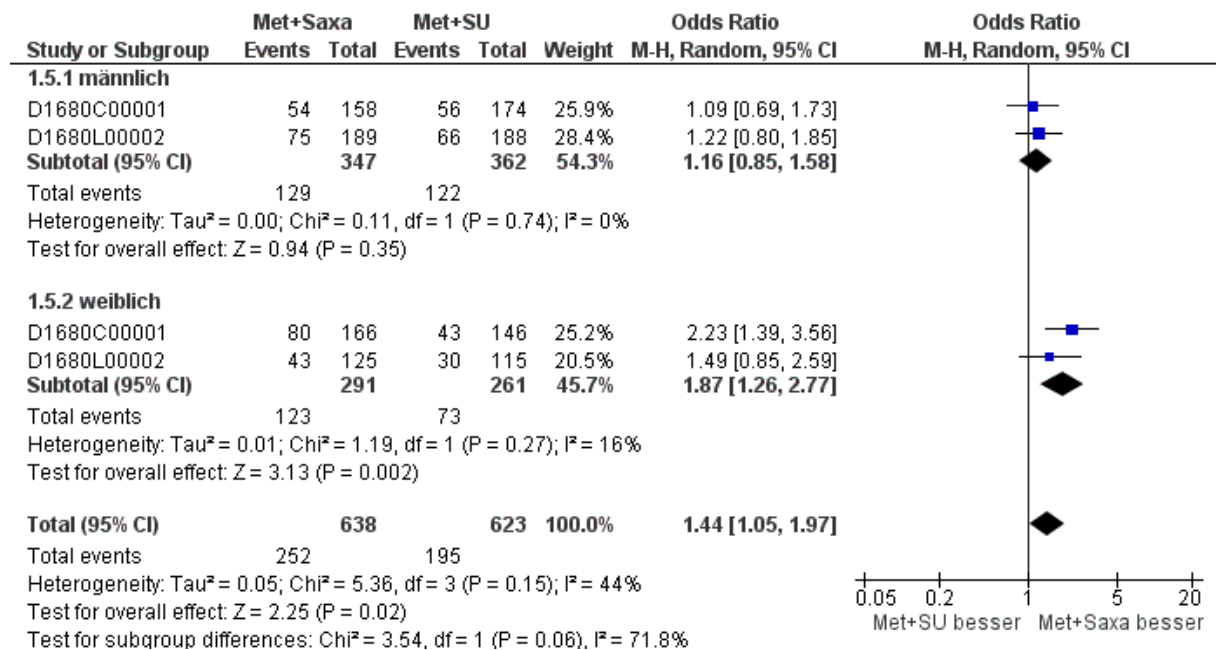


Abbildung 21: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben

Die Meta-Analyse zeigte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in Bezug auf den Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben. Hierbei war der größere Anteil bei den Frauen; jedoch lagen alle Punktschätzer in einer Richtung.

4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen							
<65	318	-1,00	0,200	313	1,27	0,202	-2,26 (0,284) [-2,82;-1,71]
≥65	105	-1,42	0,349	112	0,69	0,338	-2,11 (0,485) [-3,06;-1,16]
Interaktionstest ^o							p=0,7855
104 Wochen							
<65	318	-1,04	0,234	313	1,44	0,235	-2,48 (0,331) [-3,13;-1,83]
≥65	105	-1,78	0,407	112	0,67	0,394	-2,45 (0,565) [-3,56;-1,34]
Interaktionstest ^o							p=0,9663

SE: Standardfehler, * Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert ^o Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

In der Studie D1680C00001 gibt es nach 52 und 104 Wochen keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Patienten <65 Jahre versus Patienten ≥65 Jahre) beim Endpunkt Gewichtsveränderung.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen							
<75	402	-1,09	0,178	404	1,20	0,177	-2,29 (0,251) [-2,78;-1,79]
≥75	21	-1,35	0,780	21	-0,49	0,780	-0,86 (1,100) [-3,02;1,30]
Interaktionstest ^o							p=0,2061
D1680L00002							
52 Wochen							
<75	214	-0,70	0,219	213	1,28	0,217	-1,99 (0,306) [-2,59;-1,39]
≥75	142	-0,97	0,269	136	0,50	0,275	-1,46 (0,378) [-2,21;-0,72]
Interaktionstest ^o							p=0,2835

SE: Standardfehler, * Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert ^o Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

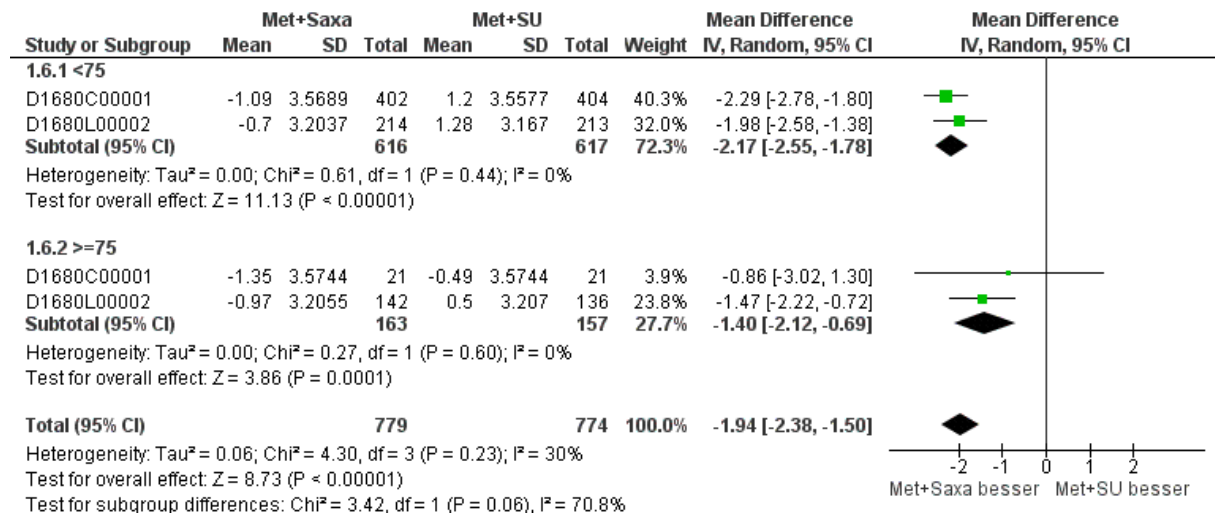


Abbildung 22: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung

Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der Gewichtsveränderung. Die Effekte waren in jeder Subgruppe gleichgerichtet. Patienten <75 Jahre in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe hatten gegenüber der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe eine größere Gewichtsreduzierung als Patienten ≥75 Jahre.

4.3.1.3.2.8 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00001	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sulfonylharnstoff			
52 Wochen							
Männlich	211	-0,68	0,248	230	1,26	0,237	-1,94 (0,340) [-2,61;-1,27]
Weiblich	212	-1,52	0,248	195	0,95	0,258	-2,47 (0,354) [-3,16;-1,77]
Interaktionstest ^o							p=0,2962
104 Wochen							
Männlich	211	-0,81	0,290	230	1,49	0,277	-2,30 (0,396) [-3,08;-1,52]
Weiblich	212	-1,63	0,289	195	0,94	0,302	-2,58 (0,413) [-3,39;-1,77]
Interaktionstest ^o							p=0,6316
D1680L00002							
52 Wochen							
Männlich	215	-0,58	0,220	223	1,16	0,213	-1,74 (0,302) [-2,33;-1,14]
Weiblich	141	-1,16	0,273	126	0,65	0,288	-1,81 (0,387) [-2,57;-1,05]
Interaktionstest ^o							p=0,8830

SE: Standardfehler, *Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert ^o Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

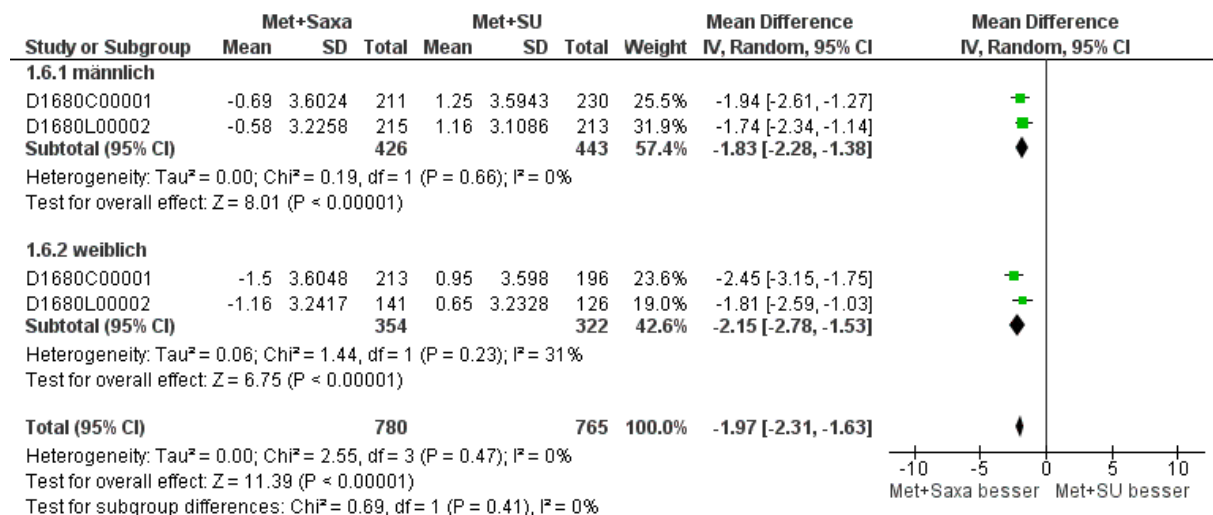


Abbildung 23: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gewichtsveränderung

Auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 (Meta-Analyse) zeigte sich kein Hinweis auf eine Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff durch den Faktor Geschlecht im Hinblick auf die Veränderung des Körpergewichts

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00001[§]				
Nach 52 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	322	192 (59,6)	26 (8,1)	13 (4,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff	317	209 (65,9)	13 (4,1)	9 (2,8)
OR [95%-KI]		0,76 [0,55;1,05]	2,05 [1,04;4,07]	1,44 [0,61;3,42]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	106	68 (64,2)	13 (12,3)	5 (4,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff	113	84 (74,3)	19 (16,8)	10 (8,8)
OR [95%-KI]		0,62 [0,35;1,10]	0,69 [0,32;1,48]	0,51 [0,17;1,54]
Interaktionstest [°]		p=0,53; I ² =0%	p=0,04; I ² =77%	p=0,15; I ² =52%
Nach 104 Wochen				
<65				
Metformin+Saxagliptin	322	212 (65,8)	36 (11,2)	13 (4,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff	317	224 (70,7)	28 (8,8)	12 (3,8)
OR [95%-KI]		0,80 [0,57;1,12]	1,30 [0,77;2,19]	1,07 [0,48;2,38]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	106	75 (70,8)	18 (17,0)	8 (7,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	113	88 (77,9)	27 (23,9)	12 (10,6)
OR [95%-KI]		0,69 [0,37; 1,27]	0,65 [0,33; 1,27]	0,69 [0,27; 1,75]
Interaktionstest [°]		p=0,67; I ² =0%	p=0,11; I ² =61%	p=0,48; I ² =0%

[§]Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; [°]Eigene Berechnung

Bezüglich der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Jedoch zeigten die einzelnen Subgruppen keine unterschiedlichen Effekte (kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen), so dass dadurch keine fazitrelevanten Veränderungen ergaben.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00001[§]				
Nach 52 Wochen				
<75				
Metformin+Saxagliptin	407	246 (60,4)	37 (9,1)	17 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	409	278 (68,0)	28 (6,8)	17 (4,2)
OR [95%-KI]		0,72 [0,54;0,96]	1,36 [0,82;2,27]	1,01 [0,51;2,00]
≥75				
Metformin+Saxagliptin	21	14 (66,7)	2 (9,5)	1 (4,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff	21	15 (71,4)	4 (19,0)	2 (9,5)
OR [95%-KI]		0,80 [0,22;2,97]	0,45 [0,07;2,76]	0,47 [0,04;5,68]
Interaktionstest [°]		p=0,88; I ² =0%	p=0,25; I ² =25%	p=0,57; I ² =0%
D1680L00002[§]				
Nach 52 Wochen				
<75				
Metformin+Saxagliptin	217	129 (59,4)	24 (11,1)	10 (4,6)
Metformin+Sulfonylharnstoff	216	129 (59,7)	14 (6,5)	5 (2,3)
OR [95%-KI]		1,13 [0,77;1,64]	1,79 [0,90;3,57]	2,04 [0,69;6,07]
≥75				
Metformin+Saxagliptin	142	84 (61,3)	17 (12,0)	6 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	143	84 (58,7)	18 (12,6)	6 (4,2)
OR [95%-KI]		0,81 [0,50;1,32]	0,94 [0,47;1,92]	1,01 [0,32;3,20]
Interaktionstest [°]		p=0,30; I ² =7,7%	p=0,20; I ² =38%	p=0,38; I ² =0%

[§]Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; [°]Eigene Berechnung

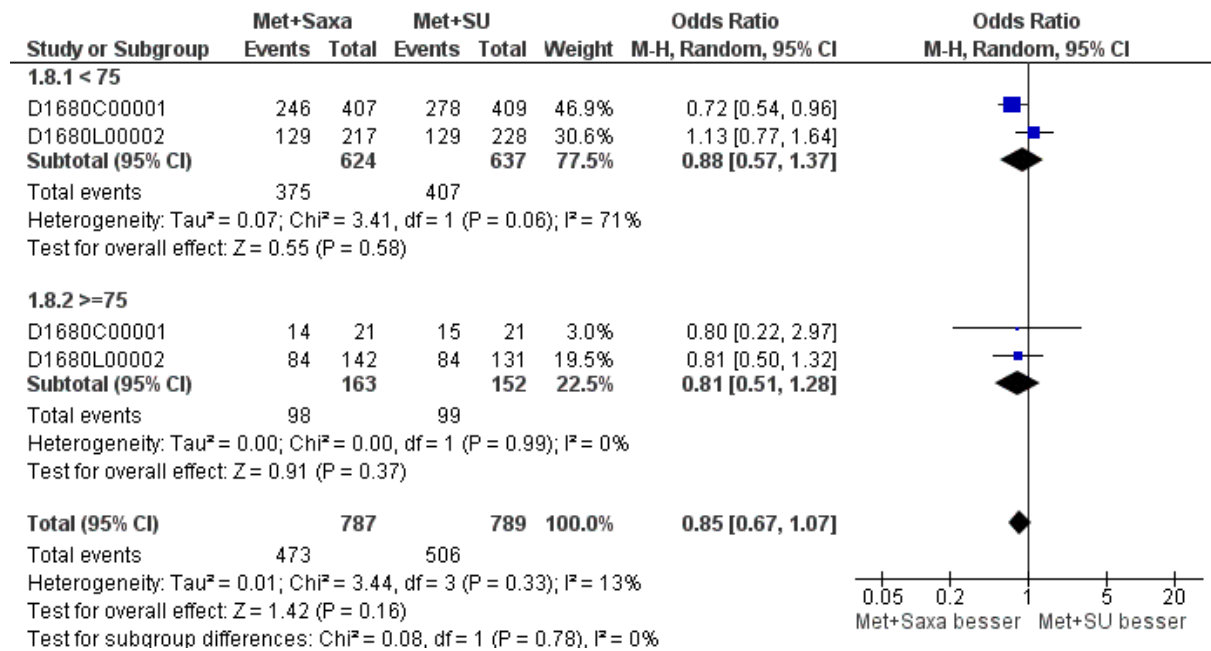


Abbildung 24: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

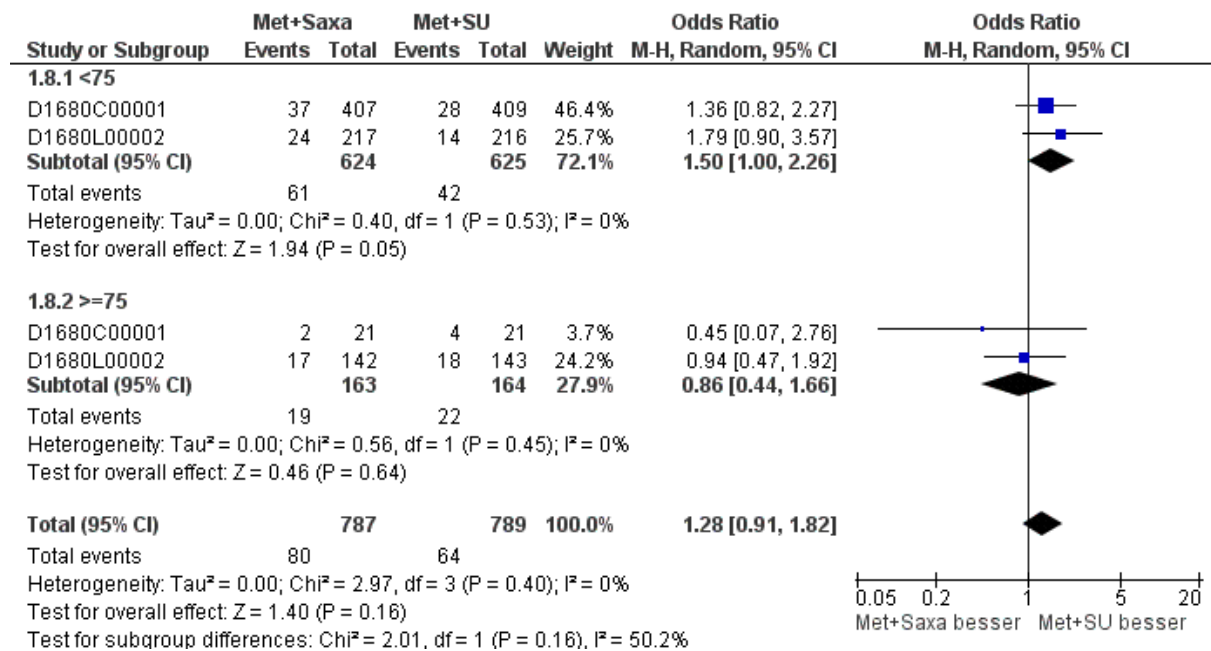


Abbildung 25: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

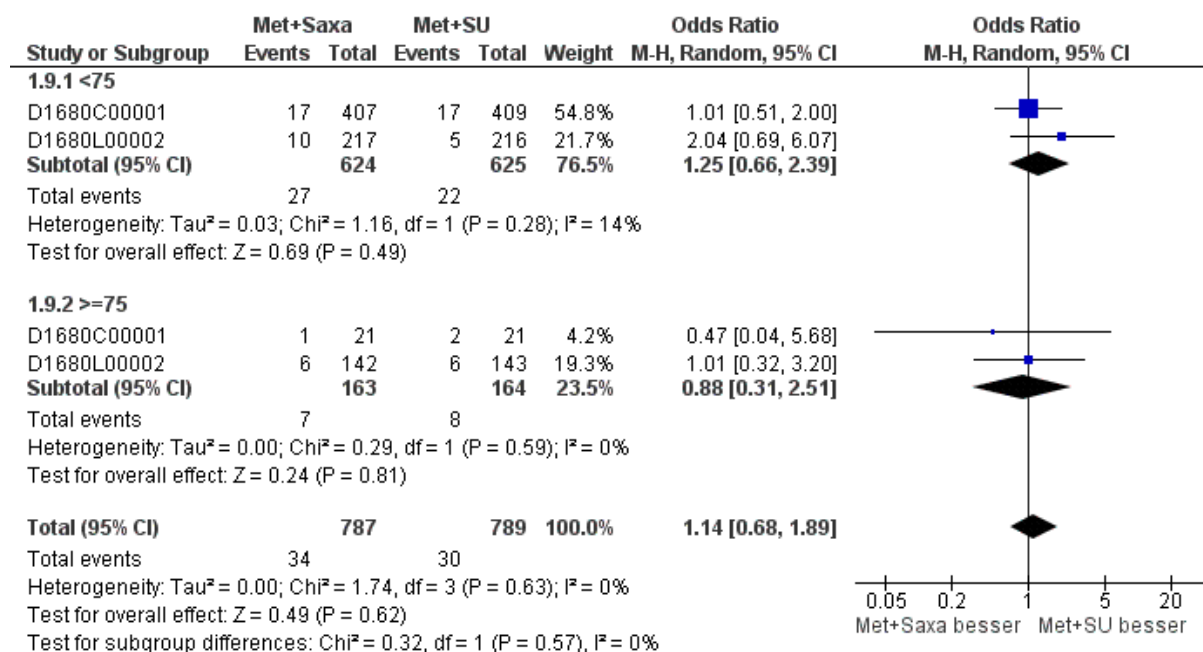


Abbildung 26: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es ergaben sich keine Hinweise auf einen Effektmodifikation durch das Alter bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie bei der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Jedoch waren in beiden Subgruppen die Unterschied jeweils nicht signifikant, so dass dadurch keine fazitrelevanten Veränderungen ergaben.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00001[§]				
Nach 52 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	212	133 (62,7)	25 (11,8)	9 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	232	155 (66,8)	15 (6,5)	12 (5,2)
OR [95%-KI]		0,84 [0,57;1,24]	1,93 [0,99;3,78]	0,81 [0,34;1,97]

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	216	127 (58,8)	14 (6,5)	9 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	198	138 (69,7)	17 (8,6)	7 (3,5)
OR [95%-KI]		0,62 [0,41;0,93]	0,74 [0,35;1,54]	1,19 [0,43;3,25]
Interaktionstest ^o		p=0,30; I ² =7%	p=0,06; I ² =72%	p=0,58; I ² =0%
Nach 104 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	212	146 (68,9)	34 (16,0)	12 (5,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff	232	167 (72,0)	28 (12,1)	14 (6,0)
OR [95%-KI]		0,86 [0,57;1,30]	1,39 [0,81;2,39]	0,93 [0,42;2,07]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	216	141 (65,3)	20 (9,3)	9 (4,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	198	145 (73,2)	27 (13,6)	10 (5,1)
OR [95%-KI]		0,69 [0,45;1,05]	0,65 [0,35;1,19]	0,82 [0,33;2,06]
Interaktionstest ^o		p=0,45; I ² =0%	p=0,01; I ² =85%	p=0,83; I ² =0%
D1680L00002[§]				
Nach 52 Wochen				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	217	126 (58,1)	25 (11,5)	13 (6,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff	228	137 (60,1)	24 (10,5)	9 (3,9)
OR [95%-KI]		0,92 [0,63;1,34]	1,11 [0,61;2,00]	1,55 [0,65;3,71]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	142	87 (61,3)	16 (11,3)	3 (2,1)
Metformin+Sulfonylharnstoff	131	76 (58,0)	8 (6,1)	2 (1,5)
OR [95%-KI]		1,14 [0,71;1,86]	1,95 [0,81;4,73]	1,39 [0,23;8,47]
Interaktionstest ^o		p=0,48; I ² =0%	p=0,30; I ² =8%	p=0,92; I ² =0%

[§]Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; ^o Eigene Berechnung

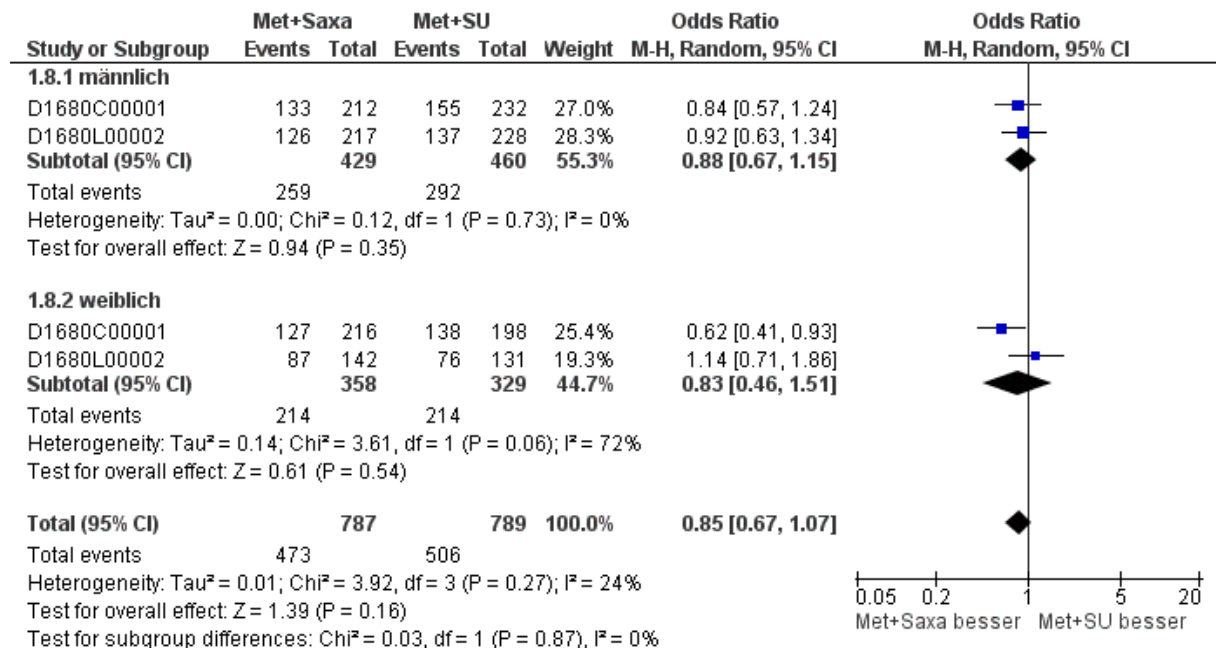


Abbildung 27: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

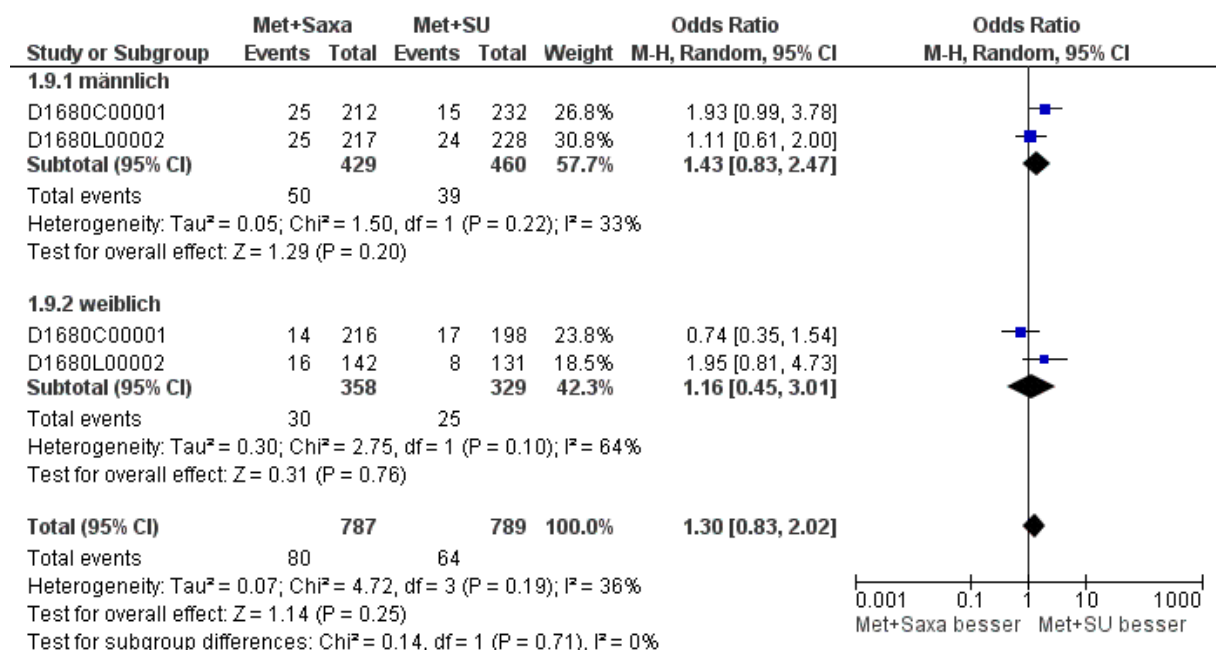


Abbildung 28: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

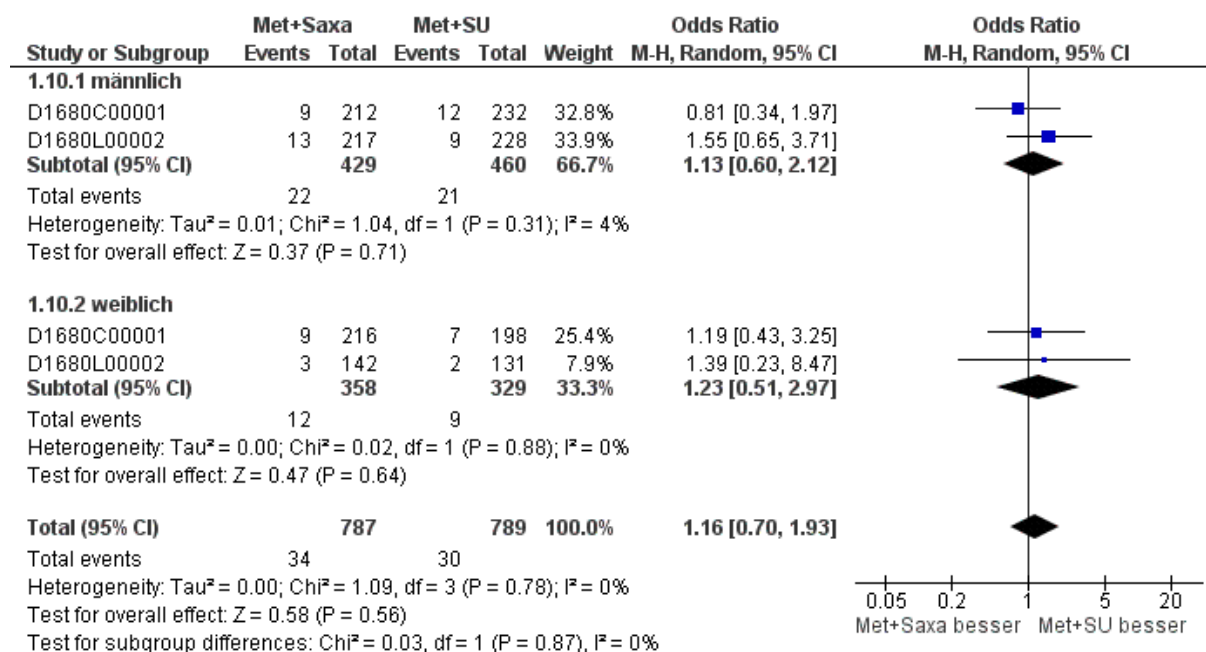


Abbildung 29: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es ergaben sich keine Hinweise auf Interaktion durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der Gesamtrate unerwünschter, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Anzahl an Studienabbrüchern aufgrund unerwünschter Ereignisse.

4.3.1.3.2.11 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
<65		
Metformin+Saxagliptin	322	15 (4,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff	317	11 (3,5)
OR [95%-KI]		1,36 [0,61;3,01]
≥65		
Metformin+Saxagliptin	106	6 (5,7)
Metformin+Sulfonylharnstoff	113	8 (7,1)
OR [95%-KI]		0,79 [0,26;2,35]
Interaktionstest ^o		p=0,43; I ² =0%
Nach 104 Wochen		

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<65		
Metformin+Saxagliptin	322	20 (6,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	317	17 (5,4)
OR [95%-KI]		1,17 [0,60;2,27]
≥65		
Metformin+Saxagliptin	106	8 (7,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	113	12 (10,6)
OR [95%-KI]		0,69 [0,27;1,75]
Interaktionstest ^o		p=0,37; I ² =0%

^oEigene Berechnung

Sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen ergab sich in der Studie D1680C00001 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
<75		
Metformin+Saxagliptin	407	21 (5,2)
Metformin+Sulfonylharnstoff	409	16 (3,9)
OR [95%-KI]		1,34 [0,69;2,60]
≥75		
Metformin+Saxagliptin	21	0 (0,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff	21	3 (14,3)
OR [95%-KI]		0,12 [0,01;2,54]
Interaktionstest ^o		p=0,13; I ² =56,1%
D1680L00002		
Nach 52 Wochen		
<75		
Metformin+Saxagliptin	217	11 (5,1)
Metformin+Sulfonylharnstoff	216	14 (6,5)
OR [95%-KI]		0,77 [0,34;1,74]
≥75		
Metformin+Saxagliptin	142	5 (3,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	143	13 (9,1)
OR [95%-KI]		0,36 [0,12;0,88]
Interaktionstest ^o		p=0,27; I ² =16,9%

^oEigene Berechnung

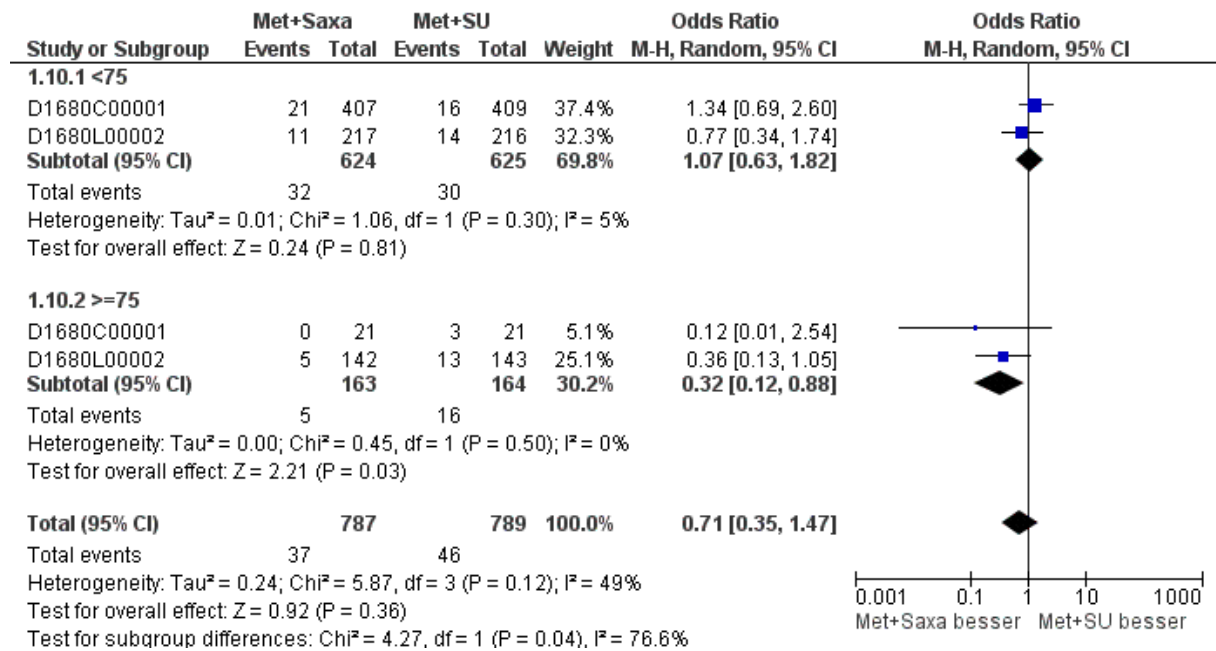


Abbildung 30: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Alters auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse

Der signifikante Interaktionstest ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht aussagekräftig.

4.3.1.3.2.12 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00001		
Nach 52 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	212	17 (8,0)
Metformin+Sulfonylharnstoff	232	13 (5,6)
OR [95%-KI]		1,47 [0,70;3,10]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	216	4 (1,9)
Metformin+Sulfonylharnstoff	198	6 (3,0)
OR [95%-KI]		0,60 [0,17;2,17]
Interaktionstest ^o		p=0,24; I ² =28%
Nach 104 Wochen		
Männlich		

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
Metformin+Saxagliptin	212	22 (10,4)
Metformin+Sulfonylharnstoff	232	16 (6,9)
OR [95%-KI]		1,56 [0,80;3,06]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	216	6 (2,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff	198	13 (6,6)
OR [95%-KI]		0,41 [0,15;1,09]
Interaktionstest ^o		p=0,03; I ² =80%
D1680L00002		
Nach 52 Wochen		
Männlich		
Metformin+Saxagliptin	217	12 (5,5)
Metformin+Sulfonylharnstoff	228	19 (8,3)
OR [95%-KI]		0,64 [0,30;1,36]
Weiblich		
Metformin+Saxagliptin	142	4 (2,8)
Metformin+Sulfonylharnstoff	131	8 (6,1)
OR [95%-KI]		0,45 [0,13;1,52]
Interaktionstest ^o		p=0,62; I ² =0%

^oEigene Berechnung

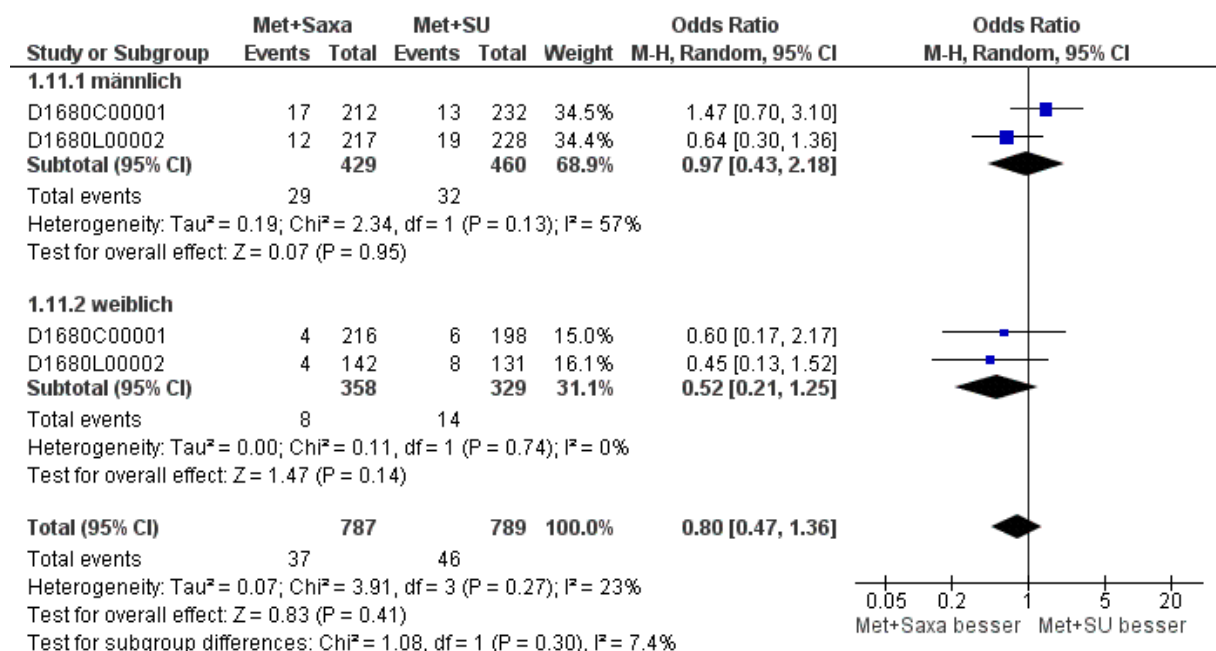


Abbildung 31: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf den Effekt von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Kardiale Ereignisse

Es ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht in Bezug auf die Gesamtrate der kardialen Ereignisse nach 52 Wochen in den Studien D1680C00001 und D1680L00002. Der signifikante Interaktionstest nach 104 Wochen (Studie D1680C00001) ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht aussagekräftig.

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.

Im Folgenden wird ein Überblick der einzelnen Endpunkte der Studien D1680C00001 und D1680L00002 gegeben. Trotz der Unterschiede in den eingeschlossenen Patientengruppen (in D1680C00001: Alter ≥ 18 / in D1680L00002: Alter ≥ 65 Jahren) wurden Meta-Analysen durchgeführt und die Ergebnisse interpretiert. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für Alter und Geschlecht durchgeführt.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Zusammenfassend zeigte sich für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes kein klinisch relevanter Unterschied (klinisch relevanter Unterschied $\geq 0,35\%$ siehe Tabelle 4-6 zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff. Die Meta-Analyse der Studien D1680L00001 und D1680C00002 ergab bei moderater Homogenität ($I^2=52\%$) - nach 52 Wochen eine Mittelwertsdifferenz (MWD [95%-KI]) von 0,15% [0,04;0,26]. Nach 104 Wochen (Studie D1680L00001) zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,00% [-0,11; 0,11])

Die Subgruppenanalyse gemäß dem Alter ($<75/\geq 75$) der Patienten zeigte einen Beleg für eine Effektmodifikation ($I^2=88,2\%$; $p=0,0004$) bezüglich der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen. Es zeigte sich, dass die über 75 Jährigen besser auf eine Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff angesprochen haben als auf eine Metformin+Saxagliptin-Behandlung (MWD [95%-KI]: 0,35% [0,19;0,51]). Bei den unter 75-Jährigen war dagegen kaum ein Unterschied zu beobachten. (MWD [95%-KI]: 0,09% [0,01;0,17]).

Die Meta-Analyse gemäß dem Geschlecht ergab in der Subgruppe der Frauen eine heterogene Datenlage ($I^2=78\%$, $p=0,03$); jedoch zeigten beide Studien keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff. In der Subgruppe der Männer zeigte sich ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied zwischen

Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff (MWD [95-KI]: 0,24% [0,14;0,34]). Die Interaktionstests der einzelnen Studie (D1680C00001) zeigte eine signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht, sowohl zur Woche 52 ($p=0,0026$) als auch zur Woche 104 ($p=0,0322$). Der Interaktionstest in Studie D1680L00002 zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,4170$). Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse wird die Effektmodifikation in Studie D1680C00001 nicht als fazitrelevant angesehen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass multiplte Interaktionstests ohnehin nur eine geringe Aussagekraft besitzen, da schon aus rein zufälligen Gründen mit einer Reihe von signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist.

Die vergleichbare HbA1c-Senkung mit Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sulfonylharnstoff liefert die Basis für die Betrachtung der Inzidenz von Hypoglykämien unter beiden Behandlungen.

Hypoglykämien

Für die Meta-Analyse der patientenberichteten Hypoglykämien zeigte sich bei heterogener Datenlage ($I^2=73\%$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,08 [0,04;0,17]). Bei beiden eingehenden Studien lag ein konsistenter Effekt in eine Richtung vor, wobei dieser in Studie D1680C00001 größer war als in Studie D1680L00002. Nach 104 Wochen änderte sich der Effekt zugunsten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe nicht (OR [95%-KI] in der Studie D1680C00001: 0,12 [0,07;0,19]).

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter oder Geschlecht der Patienten. Die Interaktionstests der Subgruppenanalysen zeigten alle einen p-Wert von über 0,20.

Die Analyse der bestätigten Hypoglykämien, d.h. Hypoglykämiesymptome mit einem nachgewiesenen Blutzuckerwert unter 50 mg/dL, erbrachte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff. Das Odds Ratio (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse nach 52 Wochen ergab 0,04 [0,01;0,12] bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$). Nach 104 Wochen änderte sich der Effekt in Studie D1680C00001 zugunsten von Metformin+Saxagliptin nicht (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,17]).

Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien zeigte der Interaktionstest ($I^2=73,2\%$; $p=0,05$) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($<75 / \geq 75$ Jahre) der Patienten. Der Effekt in beiden Subgruppen war jedoch jeweils gleichgerichtet zugunsten von Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI] der Meta-Analyse der unter 75 Jährigen: 0,01 [0,00;0,20]/OR [95%-KI] der Meta-Analyse der über 75 Jährigen: 0,32 [0,01;8,26]), so dass sich keine Veränderung an der Interpretation der Gesamtpopulation ergibt. Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten gab es nicht.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien auf Gruppenebene ergab einen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin gegenüber

Metformin+Sulfonylharnstoff im Sinne einer Reduktion der Hypoglykämienrate bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes.

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreichten, zeigte die Meta-Analyse eine heterogene Datenlage ($I^2=90\%$). In Studie D1680C00001 erreichten mehr Patienten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe dieses Kriterium als Patienten der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,91 [1,37;2,66]); wohingegen es in Studie D1680L00002 keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen gab (OR [95%-KI]: 0,79 [0,52;1,21]). Nach 104 Wochen erreichten mehr Patienten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR[95%-KI] in Studie D1680C00001: 2,11 [1,43;3,12]).

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht haben, ergab die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$) einen signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,43 [1,14;1,81]). Auch nach 104 Wochen konnten ebenfalls mehr der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten, die einen HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,0\%$ hatten, ihren HbA1c auf unter 7,0% senken, ohne eine Hypoglykämie zu erleiden (OR[95%-KI] in Studie D1680C00001: 2,03 [1,40;2,94]).

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreichten, ergab sich in der Zusammenschau der Studien kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, jedoch zeigt sich hier eine Heterogenität der einzelnen Subgruppen ($I^2=69\%$ bei den <75 / $I^2=53\%$ bei den ≥ 75). Der Effekt in Studie D1680C00001 war sowohl bei den jüngeren Patienten als auch bei den älteren Patienten größer als der Effekt in Studie D1680L00002. Bei der Betrachtung der Interaktionstests der einzelnen Studien zeigte sich in Studie D1680C00001 kein signifikantes Ergebnis ($I^2=0\%$; $p=0,73$), wohingegen in Studie D1680L00002 eine signifikante Interaktion vorlag ($I^2=62,5\%$; $p=0,10$). Beide Subgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreichten, ergab sich in der Zusammenschau der Studien kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ($I^2=0\%$; $p=0,37$).

Die Subgruppenanalyse gemäß Geschlecht bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreichten, ergab jeweils sehr heterogene Subgruppen ($I^2=75\%$ bei den Männern / $I^2=81\%$ bei den Frauen), daher ist der Interaktionstest nur eingeschränkt interpretierbar. Studie D1680C00001 zeigte jeweils sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern einen größeren Effekt in Richtung Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff als Studie D1680L00002. Die Interaktionstests der einzelnen Studien ergaben für Studie D1680C00001 nach 52 Wochen einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und der Hypoglykämien anhand der Patienten, die einen

HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreichten. Jedoch war dieser Effekt nach 104 Wochen nicht mehr vorhanden. Auch in Studie D1680L00002 zeigte sich kein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht. Bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreichten, ergab sich in der Zusammenschau der Studien ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ($I^2=80\%$; $p=0,03$). Die Punktschätzer der einzelnen Studien zeigten jedoch ohne Ausnahme in eine Richtung, so dass man nicht von einer qualitativen Interaktion sprechen kann.

Gewichtsveränderungen

Für Gewichtsveränderungen ergab die Meta-Analyse bei moderater Heterogenität ($I^2=65\%$) ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff. (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -2,13kg [-2,79;-1,46]). Auch nach 104 Wochen blieb der Unterschied zugunsten von Metformin+Saxagliptin bestehen (MWD [95%-KI] der Studie D1680C00001: -2,5kg [-3,02;-1,09]).

Es ergab sich ein Hinweis ($I^2=70,8\%$; $p=0,06$) auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten bezüglich der Gewichtsveränderung. Die Effekte waren in jeder Subgruppe gleichgerichtet. (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse der Subgruppe der unter 75 Jährigen: -2,17kg [-2,55;-1,78] und MWD [95%-KI] der Meta-Analyse der Subgruppe der über 75 Jährigen: -1,40kg [-2,12;-0,69]). Beide Subgruppen waren signifikant zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo.

Auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 (Meta-Analyse) zeigte sich kein Hinweis ($I^2=0\%$; $p=0,41$) auf eine Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff durch den Faktor Geschlecht in Hinsicht auf die Veränderung des Körpergewichts nach 52 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Metformin+Saxagliptin ist mit der von Metformin+Sulfonylharnstoff vergleichbar. Nach 52 Wochen berichteten in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe weniger Patienten unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI] der Meta-Analyse der Studie D1680C00001 und D1680L00002: 0,85 [0,62;1,16]). Auch die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,28 [0,91;1,81]) und die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen warjeweils bei homogener Datenlage vergleichbar (OR [95%-KI]: 1,14 [0,69;1,89]). Auch nach 104 Wochen ergaben sich in Studie D1680C00001 keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR [95%-KI]: (0,77 [0,51;1,03], 0,98 [0,66;1,47] und 0,87 [0,48;1,59]).

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=0\%$; $p=0,78$) sowie der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=0\%$; $p=0,57$). Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($I^2=50,2\%$;

p=0,16). Bei unter 75-Jährigen wurden mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe als in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe beobachtet (OR der Meta-Analyse der unter 75 Jährigen: 1,50 [1,00;2,26]); wohingegen bei ≥ 75 Jährigen weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe beobachtet werden (OR[95%-KI]: 0,86 [0,44;1,66]). Jedoch waren in beiden Subgruppen die Effekte nicht signifikant.

Hinweise auf Interaktionen zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=0\%$; p=0,87), der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=0\%$; p=0,71) und der Anzahl an Studienabbruchern aufgrund unerwünschter Ereignisse (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=0\%$; p=0,87) gab es nicht.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Die Subgruppenanalyse gemäß Alter ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation ($I^2=76,6\%$; p=0,04). Die Analyse zeigte bei den über 75 Jährigen ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff (OR der Meta-Analyse: 0,32 [0,12;0,88]), wohingegen es bei den Patienten <75 Jahren keinen signifikanten Unterschied gab (OR der Meta-Analyse: 1,07 [0,63;1,82]). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der über 75 Jährigen ist die Interaktion jedoch nicht aussagekräftig. Es wird daher angenommen, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gibt. Auch nach 104 Wochen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu finden. (OR [95%-KI] der Studie D1680C00001: 0,97 [0,57;1,66]).

Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht in Bezug auf die Gesamtrate der kardialen Ereignisse gab es nicht (Interaktionstest der Meta-Analyse: $I^2=7,4\%$; p=0,30).

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*

4.3.2.1.1 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 Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181014	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 42 Monate	Metformin (1500-2500 mg/Tag) +Saxagliptin (2,5, 5 und 10 mg/Tag) Metformin (1500-2500 mg/Tag) +Placebo
D1680C00001 (CV181054)	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	Metformin (1500-3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500-2500 mg/Tag) +Glipizid (5-20 mg/Tag)
D1680C00006 (CV181064)	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin (1500-3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500-3000 mg/Tag) +Placebo
D1680C00002 (CV181056)	nein	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin (1500-3000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (1500-3000 mg/Tag) +Sitagliptin (100 mg/Tag)
D1680L00002 (CV181090)	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin +Glimepirid (1-6 mg/Tag)
CV181080	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin (≥1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin (≥1500 mg/Tag) +Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181085	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00005	nein	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000 mg/Tag) +Placebo
D1680L00003	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Metformin XR (1500 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Metformin XR (hochtitriert auf 2000- 2700 mg/Tag) +Placebo
CV181169	nein	laufend		Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo Metformin XR (1500-2000 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) +Placebo
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	laufend	4 Jahre	Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CV181142	nein	laufend	6 Wochen	Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo
MB102129	nein	laufend	52 Wochen	Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Dapagliflozin (10 mg/Tag) Metformin +Saxagliptin (5 mg/Tag) +Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-65 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 21.1.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-65 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1680C00001 (CV181054)	Es handelt sich um eine aktiv kontrollierte Studie mit dem Komparator Sulfonylharnstoff (Glipizid). Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche durch die aktiven Substanzen zu vermeiden, werden nur placebokontrollierte Studien für diesen Abschnitt berücksichtigt. Die Kontrollbehandlung in dieser Studie stellt daher keinen geeigneten Brückenkomparator dar.
D1680L00002 (CV181090)	Es handelt sich um eine aktiv kontrollierte Studie mit dem Komparator Sulfonylharnstoff (Glimperid). Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche durch die aktiven Substanzen zu vermeiden, werden nur Placebo kontrollierte Studien für diesen Abschnitt berücksichtigt. Die Kontrollbehandlung in dieser Studie stellt daher keinen geeigneten Brückenkomparator dar.
CV181080	Die Studiendauer beträgt 12 Wochen.
CV181085	Die Studiendauer beträgt 4 Wochen.
D1680L00005	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche durch die aktiven Substanzen zu vermeiden, werden nur placebokontrollierte Studien für diesen Abschnitt berücksichtigt. Die Kontrollbehandlung in dieser Studie stellt daher keinen geeigneten Brückenkomparator dar.
D1680L00003	Die Kontrollgruppe wurde mit einer Hochtitrierung der Metformindosis behandelt. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche durch die aktiven Substanzen zu vermeiden, werden nur placebokontrollierte Studien für diesen Abschnitt berücksichtigt. Die Kontrollbehandlung in dieser Studie stellt daher keinen geeigneten Brückenkomparator dar.
CV181169	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
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.
MB102129	Die Studie vergleicht Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche durch die aktiven Substanzen zu vermeiden, werden nur placebokontrollierte Studien für diesen Abschnitt berücksichtigt. Die Kontrollbehandlung in dieser Studie stellt daher keinen geeigneten Brückenkomparator dar.

*Ergebnisse werden für 2013 erwartet

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

4.3.2.1.1.2 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 04.02.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin, Vildagliptin, und Linagliptin) in Add-on Kombination mit Metformin erzielte insgesamt 1160 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=164) wurden die verbleibenden 996 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 950 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 46 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 35 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-167). Ausschlussgründe: falscher Kontrollarm, falsche Intervention, falsche Endpunkte, zu geringe Behandlungsdauer, falsche Dosierung, falsche Intervention oder falsche Patientenpopulation).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 11 relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (Charbonnel et al., 2006; Bosi et al., 2007; Raz et al., 2008; Scott et al., 2008; Goodman et al., 2009; Scheen et al., 2010; Taskinen et al., 2011; Derosa et al., 2012a; Derosa et al., 2012b; Pan et al., 2012; Yang et al., 2012).

Das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche nach Saxagliptin wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die

Publikationen von (DeFronzo et al., 2009; Göke et al., 2010; Scheen et al., 2010; Yang et al., 2011).

Die Publikation von Scheen et al. 2010 berichtet über die direkt mit Sitagliptin vergleichende Studie D1680C00002 von BMS/AZ. Für das vorliegende Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichtes verwendet.

Die Publikationen von DeFronzo et al. 2009 und Yang et al. 2011 beziehen sich auf die placebokontrollierten Studien CV181014 und D1680C00006 (CV181064). Für das vorliegende Dossier werden die Daten der vorliegenden Studienberichte verwendet.

Bei der Publikation von Göke et al. 2010 handelt es sich um die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff aktiv kontrollierte Studie D1680C00001 von BMS /AZ. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Das vorliegende Dossier wurde nach Aufruf der Gliptine durch den G-BA zum 31. Dezember 2012 erstellt. Aus diesem Grund wurde die Literaturrecherche am 02.10.2012 durchgeführt. Dabei wurden 9 relevante Studien (die Studien von (Charbonnel et al., 2006; Bosi et al., 2007; Raz et al., 2008; Scott et al., 2008; Goodman et al., 2009; Scheen et al., 2010; Taskinen et al., 2011; Pan et al., 2012; Yang et al., 2012)) identifiziert. Diese wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Der G-BA hat jedoch am 17. Januar 2013 beschlossen, die Frist zur Vorlage eines Dossiers für die Wirkstoffe Sitagliptin und Saxagliptin sowie für die Wirkstoffkombination Metformin+Sitagliptin bis zum 31. März 2013 zu verlängern, weshalb die Literaturrecherche am 04.02.2013 erneut durchgeführt wurde. Dabei wurden zwei neue Publikationen identifiziert (Derosa et al., 2012a; Derosa et al., 2012b). Die Publikationen von (Derosa et al., 2012a; Derosa et al., 2012b) konnten jedoch aufgrund der kurzfristigen Änderung und des daraus resultierenden Zeitmangels nicht in das Nutzendossier eingebaut und für die Bewertung herangezogen werden. Beide Studien berichten jedoch nur Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Gewicht. Würde man die Ergebnisse der Studien in die Nutzenbewertung einschließen ergäben sich keine Fazitrelevanten Änderungen.

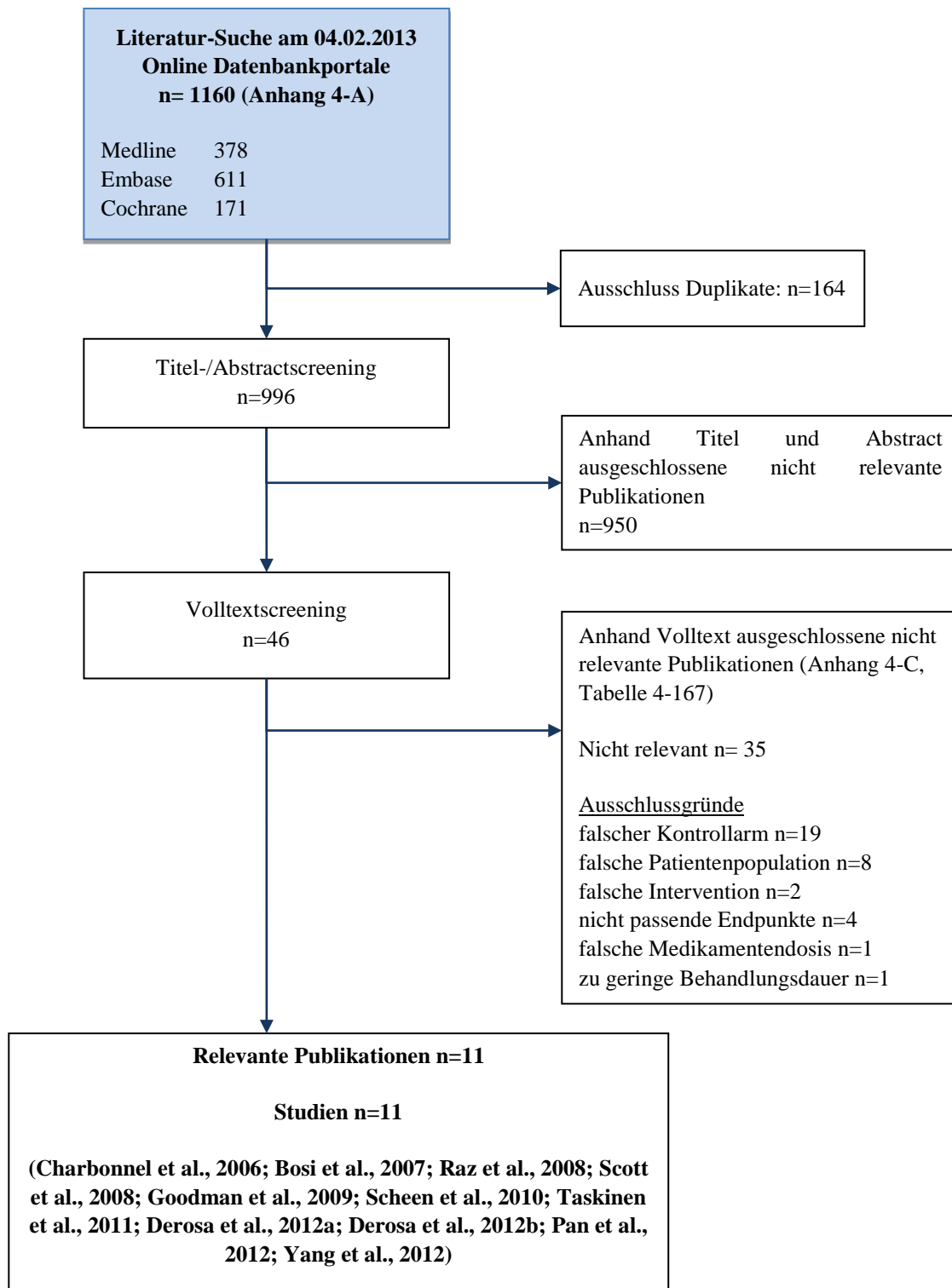


Abbildung 32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-65) 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 4-67: 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)
D1680C00002 (CV181056)	clinicaltrials.gov [NCT00666458] (ClinicalTrials.gov, 2013a) WHO ICTRP [EUCTR2007-006095-11-SE] (ICTRP Search Portal, 2013f)	ja	ja
CV181014	clinicaltrials.gov [NCT00121667] (ClinicalTrials.gov, 2013b) WHO ICTRP [NCT00121667] (ICTRP Search Portal, 2013d)	ja	ja
D1680C00006 (CV181064)	clinicaltrials.gov [NCT00661362] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	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.			

Tabelle 4-68: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie

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)
Bosi 2007	clinicaltrials.gov [NCT00099892] (ClinicalTrials.gov, 2013d)	nein	ja
Charbonnel 2006	clinicaltrials.gov [NCT00086515] (ClinicalTrials.gov, 2013e)	nein	ja
Scott 2008	clinicaltrials.gov [NCT00541775] (ClinicalTrials.gov, 2013f) WHO ICTRP [NCT00541775] (ICTRP Search Portal, 2013c)	nein	ja
Yang 2012	clinicaltrials.gov [NCT00813995] (ClinicalTrials.gov, 2013g)	nein	ja
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p>			

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool

Tabelle 4-69: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

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, zu bewertendes Arzneimittel						
CV1810 14	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2007)	ja [NCT00121667] (ClinicalTrials.gov, 2013b) [NCT00121667] (ICTRP Search Portal, 2013d)	ja (DeFronzo et al., 2009)
D1680C 00006 (CV181064)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)	ja [NCT00661362] (ClinicalTrials.gov, 2013c)	ja (Yang et al., 2011)
aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel und alternative Vergleichstherapie(n)						
D1680C 00002 (CV181056)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2009)	ja [NCT01006603] (ClinicalTrials.gov, 2013m) [EUCTR2009-012816-41-SE] (ICTRP Search Portal, 2013f)	ja (Scheen et al., 2010)
placebokontrolliert, alternative Vergleichstherapie(n)						
Bosi 2007	nein	nein	ja	nein	ja [NCT00099892] (ClinicalTrials.gov, 2013d)	ja (Bosi et al., 2007)
Charbonnel 2006	nein	nein	ja	nein	ja [NCT00086515] (ClinicalTrials.gov, 2013e)	ja (Charbonnel et al., 2006)
Scott 2008	nein	nein	ja	nein	ja [NCT00541775] (ClinicalTrials.gov, 2013f) [NCT00541775] (ICTRP Search	ja (Scott et al., 2008)

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])
					Portal, 2013c)	
Yang 2012	nein	nein	ja	nein	ja [NCT00813995] (ClinicalTrials.gov, 2013g)	ja (Yang et al., 2012)
Taskinen 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Taskinen et al., 2011)
Raz 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Raz et al., 2008)
Pan 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Pan et al., 2012)
Goodman 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Goodman et al., 2009)
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.						

4.3.2.1.2 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.

4.3.2.1.2.1 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.

Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

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
D1680C00002	RCT, doppelblind, parallel, aktiv- kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die einen unzureichenden Blutzuckerwert haben, der durch Metformin allein nicht kontrolliert werden kann.	Saxagliptin + Metformin und Diät- und Lebensstil- Ratschläge (n= 403) Sitagliptin + Metformin und Diät- und Lebensstil- Ratschläge (n= 398)	<i>Enrollment</i> -Phase: 3 Wochen <i>Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlung: 18 Wochen	International 04/2008 – 03/2009	Primärer Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Vergleichsarm von Studienbeginn bis Woche 18 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 18 Unerwünschte Ereignisse
CV181014	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c \geq 7,0% und \leq 10%).	Saxagliptin 2,5 mg + Metformin (n= 192) Saxagliptin 5 mg + Metformin (n= 191) Saxagliptin 10 mg + Metformin (n= 181) Metformin+Placebo (n= 179)	<i>Enrollment</i> -Phase: 3 Wochen <i>Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 182 Wochen (Langzeitstudie) ¹	International 07/2005 – 02/2010	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Vergleichsarm von Studienbeginn bis Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 154 Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 24 und 154

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Anzahl Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse
D1680C00006	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene asiatische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin, Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq 7,2\%$ und $\leq 10\%$).	Saxagliptin+ Metformin (n= 283) Metformin+Placebo (n= 287)	<i>Enrollment</i> -Phase: 3 Wochen <i>Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	International 06/2008 – 09/2009	Primärer Endpunkt: Änderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Vergleichsarm von Studienbeginn bis Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Anzahl Hypoglykämien Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 24 Unerwünschte Ereignisse Kardiovaskuläre Ereignisse
Scott 2008	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Sitagliptin 100 mg +Metformin (n=94) Placebo+Metformin (n=92)	18 Wochen	International	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gewichtsveränderung im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Hypoglykämie auftrat
Charbonnel 2006	RCT, doppelblind, placebokontrolliert multizentrisch parallel-gruppirt,	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Sitagliptin 100 mg + Metformin (n=464) Metformin+Placebo (n=237)	24 Wochen	International	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Hypoglykämie auftrat
Bosi 2007	RCT, doppelblind, placebokontrolliert multizentrisch, parallel-gruppirt	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Vildagliptin50 mg +Metformin (n=177) ² Vildagliptin100 mg +Metformin (n=185) Placebo+Metformin (n=182)	24 Wochen	International	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gewichtsveränderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Hypoglykämie auftrat
Taskinen 2011	RCT, doppelblind, placebokontrolliert multizentrisch parallel-gruppirt	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert	Linagliptin 5 mg+ Metformin (n=523) Placebo+Metformin (n=177)	24 Wochen	International	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		alleine mit Metformin nicht kontrolliert werden kann.				Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gewichtsveränderung im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Hypoglykämie auftrat
Raz 2008	RCT, doppelblind, placebokontrolliert multizentrisch parallel-gruppirt	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Sitagliptin 100 mg+ Metformin (n=96) Placebo+Metformin (n=94)	30 Wochen	International	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gewichtsveränderung im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Hypoglykämie auftrat
Pan 2012	RCT, doppelblind, placebokontrolliert parallel-gruppirt	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden	Vildagliptin 50 mg + Metformin (n=148) Vildagliptin 100 mg + Metformin (n=146) Placebo+Metformin (n=144)	24 Wochen	China	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Ausgangswertes im Vergleich zum Vergleichsarm bis Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Veränderung des Nüchternblutzucker-

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		kann				Ausgangswertes bis Woche 24 unerwünschte Ereignisse
Yang 2012	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel-gruppierte klinische Studie	Chinesische Frauen und Männer mit Typ- 2-Diabetes, zwischen 18 und 78 Jahre alt, und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$) unter Metformin- Monotherapie	Sitagliptin 100 mg+ Metformin (1000 oder 1700 mg/täglich) Placebo+Metformin (1000 oder 1700 mg/täglich)	Screening Periode: 1 Woche Metformin- Titrations- incl. Diät-Phase: bis zu 9 Wochen Einfachblinde Placebo Run-in Phase. 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	China 13/01/2009- 09/08/2010	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm bis Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Veränderung des HbA1c in den jeweiligen Metformin- Dosierungs-Strata, 2h- postprandialer Blutzucker, Nüchternblutzucker, Nüchtern-Insulin-Wert, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin- Resistenz), HOMA- β (β -Zell Funktion), quantitativer Insulin-Check Index, Lipid- Werte
Goodman, 2009	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallel-gruppierte, Studie	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden	100 mg Vildagliptin, Einnahme morgens + Metformin 100 mg Vildagliptin, Einnahme abends + Metformin Placebo + Metformin	24 Wochen	USA und Europa	Primärer Endpunkt Veränderung des HbA1c- Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und zum Vergleichsarm bis Woche 24 Weitere patientenrelevante Endpunkte: Nüchternblutzucker

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		kann				Gewicht HbA1c-Resonderanalysen unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien

¹ in der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe.² nur der Vildagliptin 100 mg-Arm und der Placebo-Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen.

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
D1680C00002	Saxagliptin 5mg + Metformin und Diät- und Lebensstil- Ratschläge	Sitagliptin + Metformin und Diät- und Lebensstil- Ratschläge		Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe (1500, 2000, 2500 oder 3000 mg pro Tag) Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Sitagliptin 100 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin
CV181014*	Metformin + Saxagliptin 5mg	Metformin +Placebo		Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Placebo +gleichbleibende Dosis von Metformin
D1680C00006	Metformin + Saxagliptin 5mg	Metformin+Placebo		Run-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe Behandlung doppelblind: Saxagliptin 5 mg + gleichbleibende Dosis von Metformin versus Placebo + gleichbleibende Dosis von Metformin
Scott 2008	100 mg Sitagliptin+ ≥1500 mg Metformin	Placebo+ ≥1500 mg Metformin		100 mg Sitagliptin, ≥1,5 g Metformin
Charbonnel 2006	100 mg Sitagliptin+ ≥1500 mg Metformin	≥1500 mg Metformin+ Placebo		Vorbehandlung: 2-wöchige einfachblinde Placebo-Lead- in-Phase 100 mg Sitagliptin, ≥1,5 g Metformin

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Bosi 2007	500 mg Vildagliptin+ 2000 mg Metformin	100 mg Vildagliptin + 2000 mg Metformin	Placebo + 2000 mg Metformin	50 mg Vildagliptin, 2 g Metformin 100 mg Vildagliptin, 2 g Metformin
Taskinen 2011	5 mg Linagliptin+ ≥1500 mg Metformin	Placebo+≥1500 mg Metformin		Vorbehandlung: 2-wöchige offene Lead-in-Phase 5 mg Linagliptin, ≥1,5 g Metformin
Raz 2008	100 g Sitagliptin+ 1500-2500 mg Metformin	Placebo+ 1500-2500 mg Metformin		Vorbehandlung: 2-wöchige offene Lead-in Phase 100 g Sitagliptin, 1,5-2,5 g Metformin
Pan 2012*	Vildagliptin 50 mg + Metformin 1500 mg	Vildagliptin 100 mg + Metformin 1500 mg	Placebo + Metformin	Lead-in Phase: 2 Wochen
Yang 2012	Sitagliptin 100 mg+ Metformin (1000 oder 1700 mg/täglich)	Placebo+ Metformin (1000 oder 1700 mg/täglich)		Metformin-Titrations- incl. Diät-Phase: bis zu 9 Wochen Einfachblinde Placebo Run- in Phase. 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen
Goodman, 2009	100 mg Vildagliptin, Einnahme morgens + Metformin (≥1500 mg/täglich)	100 mg Vildagliptin Einnahme abends+ Metformin (≥1500 mg/ täglich)	Placebo + Metformin (≥1500 mg/ täglich)	Vorrandomisierungsphase von 4 Wochen in der sicher gestellt wurde, dass die Patienten auf einer stabilen Dosis Metformin blieben (≥1500 mg/täglich)

*nur die Gruppe Saxagliptin 5 mg und Placebo + jeweils Metformin wurden betrachtet

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1680C00002					
Metformin+Saxa- gliptin	403	58,77 (10,14)	52,9 / 47,1	31,07 (5,31)	85,64 (17,79)
Metformin+Sita- gliptin	398	58,07 (10,51)	49,2 / 50,8	30,87 (5,51)	85,46 (17,90)
CV181014					
Metformin+ Saxagliptin	191	54,68 (9,62)	46,1 / 53,9	31,23 (4,67)	87,27 (17,05)
Metformin+ Placebo	179	54,75 (10,17)	46,4 / 53,6	31,57 (4,80)	87,14 (17,75)
D1680C00006					
Metformin+ Saxagliptin	283	53,75 (10,42)	51,9 / 48,1	26,29 (3,58)	68,91 (12,47)
Metformin+ Placebo	287	54,36 (10,06)	51,6 / 48,4	26,11 (3,50)	68,98 (11,87)
Scott 2008					
Sitagliptin+ Metformin	94	55,2 (9,8)	45/55	30,3 (4,7)	83,1 (17,1)
Placebo+ Metformin	91	55,3 (9,3)	41/59	30,0 (4,5)	84,6 (16,5)
Charbonnel 2006					
Sitagliptin+ Metformin	464	54,4 (10,4)	44/56	30,9 (5,3)	86,7 (17,8)
Placebo+ Metformin	237	54,7 (9,7)	41/59	31,5 (4,9)	89,6 (17,5)
Bosi 2007					
50 mg Vildagliptin+ Metformin	177	54,3 (9,7)	43/57	32,1 (5,3)	92,5
100 mg Vildagliptin+ Metformin	185	53,9 (9,5)	39/62	32,9 (5,0)	95,3 (20,4)
Placebo+ Metformin	182	54,5 (10,3)	47/53	33,2 (6,1)	94,8 (24,5)
Taskinen 2011					
Linagliptin+ Metformin	523	56,5 (10,1)	47/53	29,58 (4,84)	82,2 (17,2)
Placebo+ Metformin	177	56,6 (10,9)	43/57	30,05 (5,01)	83,3 (16,6)
Raz 2008					

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Sitagliptin+ Metformin	96	53,6 (9,5)	49/51	30,1 (4,4)	81,5 (16,8)
Placebo+ Metformin	94	56,1 (9,5)	59/41	30,4 (5,3)	81,2 (19,4)
Pan 2012					
Vildagliptin 50 mg+Metformin	148	53,7 (10,0)	55,4/44,6	25,03 (3,09)	68,36 (11,10)
VildagliptinVildag liptin 100 mg+ Metformin	146	54,2 (9,62)	50/50	26,01 (3,26)	71,58 (11,93)
Placebo+ Metformin	144	54,5 (9,68)	54,2/45,8	25,46 (3,09)	69,83 (11,18)
Yang 2012					
Sitagliptin+ Metformin	197	54,1 (9,0)	105/92	25,3 (3,1)	67,9 (10,7)
Placebo+ Metformin	198	55,1 (9,8)	90/108	25,3 (3,6)	68,9 (13,3)
Goodman 2009					
100 mg Vildagliptin, Einnahme morgens + Metformin	125	54,7 (10,3)	47,2/52,8	31,7 (4,6)	
100 mg Vildagliptin, Einnahme abends + Metformin	123	55,2 (11,4)	47,2/52,8	31,0 (4,8)	k.A.
Placebo + Metformin	122	54,5 (9,7)	32,8/67,2	31,4 (4,7)	

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1680C00002				
Metformin+Saxagliptin	403	7,7 (1,0)	6,3 (5,0)	38 (9,4)
Metformin+Sitagliptin	398	7,7 (0,9)	6,3 (4,7)	24 (6,0)
CV181014				
Metformin+Saxagliptin	191	8,1 (0,8)	6,4 (4,7)	Nach 24 Wochen: 48 (25,1)
Metformin+Placebo	179	8,1 (0,9)	6,7 (5,6)	67 (37,4)
				Nach 206 Wochen: 133 (69,6)
				140 (78,2)
D1680C00006				
Metformin+Saxagliptin	283	7,9 (0,8)	5,1 (5,0)	Nach 24 Wochen: 29 (10,2)
Metformin+Placebo	287	7,9 (0,8)	5,1 (4,0)	40 (13,9)
Scott 2008				
Sitagliptin+Metformin	94	7,75 (0,99)	4,9 (3,5)	9 (10)
Placebo+Metformin	92	7,68 (0,88)	5,4 (3,7)	9 (9)
Charbonnel 2006				
Sitagliptin+ Metformin	464	8,0 (0,8)	6,0 (5,0)	48 (10,4)
Placebo+ Metformin	237	8,0 (0,8)	6,6 (5,5)	45 (19)
Bosi 2007				
Vildagliptin 50mg + Metformin	177	8,4 (0,9)	6,8 (5,5)	24 (13,6)
Vildagliptin 100mg + Metformin	185	8,4 (1,0)	5,8 (4,7)	28 (15,1)
Placebo+Metformin	182	8,3 (0,9)	6,2 (5,3)	30 (16,5)
Taskinen 2011				
Linagliptin+Metformin	523	8,09 (0,86)	>5	39 (7,5)
Placebo+Metformin	177	8,02 (0,88)	>5	14 (7,9)
Raz 2008				
Sitagliptin+Metformin	96	9,3 (0,9)	8,4 (6,5)	17 (17,7)
Placebo+Metformin	94	9,1 (0,8)	7,3 (5,3)	14 (14,9)
Pan 2012				
Vildagliptin 50 mg+Metformin	148	8,05 (0,84)	5,02 (4,42)	9 (6,1)
Vildagliptin 100 mg+Metformin	146	8,09 (0,85)	4,92 (4,80)	13 (8,9)
Placebo+Metformin	144	8,01 (0,82)	5,15 (4,58)	13 (9)
Yang 2012				
Sitagliptin+ Metformin	197	8,5 (0,9)	6,4 (4,4)	23 (11,7)

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
Placebo+ Metformin	198	8,5 (0,9)	7,3 (4,6)	16 (8,1)
Goodman 2009 100 mg Vildagliptin morgens + Metformin	125	8,5 (1)		24 (19,2)
Vildagliptin abends + Metformin	123	8,5 (0,9)	k.A.	27 (22)
Placebo + Metformin	122	8,7 (1,1)		32 (26,2)

k.A. keine Angaben

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

Saxagliptin+Metformin gegen Sitagliptin+Metformin

Bei der Studie D1680C00002 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert und multizentrisch ist. Es wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, welche einen unzureichenden Blutzuckerwert trotz Metformin-Monotherapie aufwiesenaufweisen, untersucht.

Saxagliptin+Metformin gegen Metformin+Placebo:

In beiden Studien (CV181014 und D1680C00006) waren die Studienteilnehmer erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, die einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% hatten, der mit Metformin nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten der Studie CV181014 wurden mit Metformin plus 2,5, 5 oder 10 mg Saxagliptin oder mit Metformin+Placebo behandelt. Für die Bewertung wurden lediglich Ergebnisse im Rahmen der zugelassenen Dosierung (5 mg Saxagliptin) gegenüber der Vergleichsgruppe verwendet. Die Studienteilnehmer in der Studie D1680C00006 waren alle asiatischer Herkunft und wurden mit Metformin+5 mg Saxagliptin oder Metformin+Placebo behandelt. Die demographischen Charakteristika zwischen der Metformin+Saxagliptin- und der Metformin+Placebo-Gruppe sind in den jeweiligen Studien (CV181014 und D1680C00006) ähnlich. Sie unterscheiden sich vor allem in der Herkunft, Gewicht und Krankheitsdauer. Patienten in der Studie D1680C00006 waren alle asiatischer Herkunft und hatten im Mittel einen BMI von 26,29/26,11 kg/m², wohingegen die Studienteilnehmer in der Studie CV181014 größtenteils Kaukasier (81,6%) waren und einen höheren BMI von 31,23/31,57 kg/m² hatten. Patienten in der Studie CV181014 hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 6,4/6,7 Jahren, wobei die Patienten in der Studie D1680C00006 eine Krankheitsdauer von im Schnitt 5,1 Jahren hatten. Das mittlere Alter (von 53,75 bis 54,75 Jahre) und der Anteil der Frauen (von 46,1 bis 51,9%) waren ähnlich. Es gab auch keine Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert am Anfang der Studie (7,9% bis 8,1%).

DPP-4-Inhibitoren+Metformin gegen Metformin+Placebo

Bei den Studien von Scott 2008, Charbonnel 2006, Bosi 2007, Taskinen 2011 und Goodman 2009 handelt es sich um doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte klinische Studien, welche erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchen, deren Blutzuckerwert durch eine Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die Studie von Pan 2012 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Sie untersucht erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert alleine mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Bei der Studie von Yang 2012 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie, welche chinesische Frauen und Männer mit Typ-2-Diabetes, die zwischen 18 und 78 Jahre alt sind und eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ($HbA1c \geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$) unter Metformin-Monotherapie aufweisen, untersucht.

4.3.2.1.2.2 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 4-74: 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			
D1680C00002	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	ja	hoch
Taskinen 2011	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	ja	niedrig
Raz 2008	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Pan 2012	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig
Yang 2012	ja	ja	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	unklar*	unklar*	unklar*	unklar*	nein	nein	niedrig

*Studien werden als randomisiert und doppelblind beschrieben; jedoch fehlen explizite Angaben dazu in der Publikation

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: In dieser Studie wurde eine Blockrandomisierung innerhalb der Studienzentren mit adäquater Randomisierungssequenz (die Randomisierungscode wurde von einem Computersystem bei AstraZeneca generiert) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (Zuteilungsverhältnis 1:1) war gewährleistet. Die Verblindung wurde gemäß Protokoll mittels einer doppelblinden, double-dummy Technik durchgeführt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden.

CV181014: In der Studie wurde eine Blockrandomisierung pro Zentrum durchgeführt mit adäquater Randomisierungssequenz. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS). Fünf Patienten konnten nicht durch das IVRS randomisiert werden, da ein Defekt vorlag. Diese Patienten konnten ohne das IVRS aber trotzdem randomisiert werden. Aufgrund der geringen Anzahl und der verbleibenden Verblindung kann eine Verzerrung jedoch ausgeschlossen werden. Die Patienten und Behandler waren mittels einer double-dummy-Technik verblindet (24 Wochen). Die Verblindung konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

D1680C00006: In dieser Studie wurde eine Blockrandomisierung innerhalb der Studienzentren stratifiziert nach Ländern (China, Indien, oder Korea) mit adäquater Randomisierungssequenz (die Randomisierungscode wurde von einem Computersystem bei AstraZeneca generiert) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung mit Zuteilungsverhältnis 1:1 war gewährleistet. Die Verblindung wurde gemäß Protokoll mittels einer doppelblinden, single-dummy Technik durchgeführt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden.

Da für die Vergleichstherapie nur Vollpublikationen vorliegen, auf Basis derer das Verzerrungspotenzial bewertet wird, ist nicht bekannt, wie genau die

Randomisierungssequenz erzeugt wurde, die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und die Verblindung vorgenommen wurde. Jedoch werden die Studien als randomisierte, doppelblinde Studien beschrieben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass diese Eigenschaften zutreffen. Daher wird das Verzerrungspotential bei den Publikationen Scott 2008, Charbonnell 2006, Raz 2008, Pan 2012, und Goodman 2009 als niedrig bewertet. Bei Yang 2012 wird die Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Methodik der Verblindung adäquat beschrieben. Diese Publikation wird ebenfalls als niedrig verzerrt bewertet.

Bosi 2007: Es wird nicht beschrieben, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde, die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und die Verblindung vorgenommen wurde. Da jedoch nur die Vollpublikation zur Verfügung steht, auf deren Basis das Verzerrungspotential bewertet wird und in der die Studie als randomisierte, doppelblinde Studien beschrieben ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Eigenschaften zutreffen. Die Definition der primären ITT-Population ist jedoch unklar. Der Artikel gibt an, dass die primären Wirksamkeitsanalysen mit Daten von Patienten gemacht worden sind, welche eine verlässliche Untersuchung der HbA1c-Wertes von $\geq 7,4\%$, mindestens einmal ein Studienmedikament erhalten, einen verlässlichen Ausgangswert und mindestens einen Folgewert aus einer HbA1c-Messung hatten. Diese Population wurde als primäre ITT-Population bezeichnet und wurde präspezifiziert als Hauptwirksamkeit-Population. Es wurde nicht klar, was ein „verlässlicher“ HbA1c bedeutet.

Taskinen 2011: Es wird nicht beschrieben, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde, die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und die Verblindung vorgenommen wurde. Da jedoch nur die Vollpublikation zur Verfügung steht, auf deren Basis das Verzerrungspotential bewertet wird und in der die Studie als randomisierte, doppelblinde Studien beschrieben ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Eigenschaften zutreffen. Aus der Publikation ging nicht hervor, wie mit den Werten der Patienten umgegangen worden ist, die eine Notfallmedikation erhalten hatten. Die Studie war trotz des unklaren Punktes als niedrig verzerrt anzusehen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsveränderung	Unerwünschte Ereignisse	Folgekomplikationen	Gesamt mortalität
D1680C00002	ja	ja	ja	ja*	nein**
CV181014	ja	ja	ja	ja*	nein**
D1680C00006	ja	ja	ja	ja*	nein**
Scott 2008	ja	ja	ja	nein	nein
Charbonnel 2006	ja	nein	ja	nein	nein
Bosi 2007	ja	ja	ja	nein	nein
Taskinen 2011	ja	ja	ja	nein	nein
Raz 2008	ja	ja	ja	nein	nein
Pan 2012	ja	ja	ja ¹	nein	nein
Yang 2012	ja	ja	ja	nein	nein
Goodman 2009	ja	ja	ja	nein	nein

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

** Mortalität war in den Studie D1680C00002, CV181014 und D1680C00006 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. In Studie D1680C00002 und in der D1680C00006 gab es keine Todesfälle. In der CV181014 gab es nach zu Studienende nur 2 Todesfälle in der Metformin+Placebo-Gruppe und keinen in der Metformin+Saxagliptin. Die Auswertung der Anzahl der Todesfälle erfolgte im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)
D1680C00002	ja	nein	nein	nein	ja
CV181014	nein	nein	nein	nein	ja
D1680C00006	nein	nein	nein	nein	ja
Scott 2008	nein	nein	nein	nein	ja
Charbonnel 2006	nein	nein	nein	nein	ja
Bosi 2007	nein	nein	nein	nein	ja
Taskinen 2011	nein	nein	nein	nein	ja
Raz 2008	nein	nein	nein	nein	ja
Pan 2012	ja	nein	nein	nein	ja
Yang 2012	nein	nein	nein	nein	ja
Goodman 2009	nein	nein	nein	nein	ja

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus direkten Vergleichen mit der Leitsubstanz Sitagliptin (Studie D1680C00002) dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse der meta-analysierten, placebokontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin (Studien CV181014 und D1680C00006) indirekt mit den meta-analysierten, placebokontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin als Gruppe) verglichen (Kurzzeitdaten nach 18 bzw. 24 Wochen Studiendauer). Zur Untermauerung der Aussagen und der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden zudem die Langzeitdaten der Studie CV181014 dargestellt.

4.3.2.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

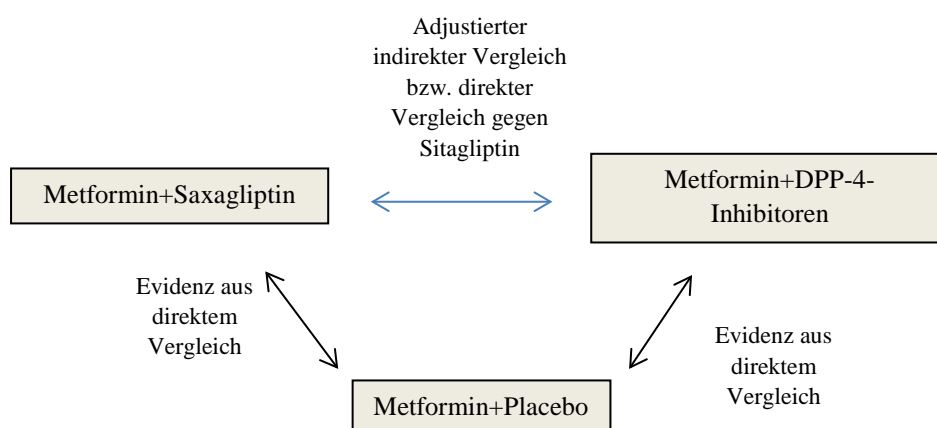
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•
2	CV181014 D1680C00006	•	•		
7	Scott 2008 Charbonnel 2006 Bosi 2007 Taskinen 2011 Raz 2008 Pan 2012 Goodman 2009		•	•	
4	Scott 2008 Charbonnel 2006 Raz 2008 Yang 2012		•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
D1680C00002	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 18 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 18 (LOCF) betrachtet.)
CV181014	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.) Absolute Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 154 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 154 (LOCF) betrachtet.)
D1680C00006	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Scott 2008	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 18 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 18 (LOCF) betrachtet.)
Charbonnel 2006	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.) Um einem Confounding durch Rescue medication entgegenzuwirken, wurden Werte nach rescue Therapie als missing betrachtet
Bosi 2007	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Taskinen 2011	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Raz 2008	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 30 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 30 (LOCF) betrachtet.)
Pan 2012	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Yang 2012	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Goodman 2009	Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
Taskinen 2011	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pan 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Yang 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: Die Änderung des Blutzuckerwerts wurde in dieser Studie als Differenz des adjustierten Mittelwerts des HbA1c-Wertes in Woche 18 und des adjustierten Mittelwerts des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung des mittleren Blutzuckerwertes anhand des HbA1c-Werts 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. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

CV181014: Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 24 und Woche 154 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Werts zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA). Da am Ende der Studie (in Woche 204) nur noch die Daten weniger Patienten (weniger als 10%) zur Verfügung standen, wurde die Änderung des HbA1c-Wertes zu Woche 154 berechnet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes 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. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Primary Efficacy Data Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

D1680C00006: Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie als Differenz der adjustierten Mittelwerte der HbA1c-Werte in Woche 24 und des adjustierten Mittelwertes des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn berechnet (ANCOVA). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. 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 Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Für die Vergleichstherapie liegen nur Vollpublikationen vor, auf Basis derer das Verzerrungspotential bewertet wird. In allen Publikationen wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) als Differenz der HbA1c-Werte zum primären Endpunkt und der Ausgangswerte berechnet (ANCOVA). Alle Studien wurden doppelblind durchgeführt. Mit Ausnahme der Publikation von Bosi, 2007 wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und fehlende Werte wurden in den Studien durch die LOCF-Methode ersetzt – mit Ausnahme der Publikation von Taskinen, 2011. Hier blieben Patienten, die eine Notfallmedikation erhalten hatten in der Studie, wobei unklar ist, ob für diese Patienten die LOCF-Methode verwendet wurde. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ anhand des HbA1c-Wertes wird somit in den Publikationen von Bosi, 2007 und Taskinen 2011 als hoch, in den restlichen Publikationen als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)	
	Metformin+Saxagliptin				Sitagliptin+Metformin				
D1680C00002									
18 Wochen	399	7,69 (0,049)	7,27 (0,049)	-0,42 (0,040)	392	7,70 (0,046)	7,11 (0,048)	-0,59 (0,040)	0,17 (0,057) [0,06;0,28]
	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo				
CV181014[#]									
24 Wochen	186	8,07 (0,06)	7,37 (0,08)	-0,69 (0,07)	175	8,06 (0,07)	8,19 (0,09)	0,13 (0,07)	-0,83 (0,10) [-1,02;-0,63] p-Wert: <0.0001 **
154 Wochen [^]	187 ^{oo}	8,08 (0,06)	7,72 (0,077)	-0,35 (0,071)	175	8,06 (0,07)	8,36 (0,09)	0,31(0,073)	-0,65 (0,106) [-0,86;-0,44] ^o
D1680C00006									
24 Wochen	275	7,90 (0,049)	7,10 (0,056)	-0,78 (0,051)	279	7,94 (0,050)	7,55 (0,062)	-0,37 (0,050)	-0,42 (0,067) [-0,55;-0,29] p-Wert: <0.0001 ***

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

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)	
	Metformin+DPP-4-Inhibitoren				Metformin+Placebo				
Scott 2008 (18 Wochen)	91	7,75 (0,104)	7,01 (0,090)	-0,73 (0,07)	88	7,68(0,094)	7,47 (0,112)	-0,22 (0,07)	-0,51 [-0,70;-0,32]
Charbonnel 2006 (24 Wochen)	453	7,96 (0,038)	7,26 (0,046)	-0,67 (0,051)	224	8,03 (0,055)	7,95 (0,073)	-0,02 (0,064)	-0,65 [-0,81;-0,49]
Bosi 2007 (24 Wochen)	143	8,4 (0,1)	k.A.	-0,9 (0,1)	130	8,3 (0,1)	k.A.	0,2 (0,1)	-1,10 [-1,12, -1,08]
Taskinen 20011 (24 Wochen)	513	8,09 (0,04)	k.A.	-0,49 (0,04)	175	8,02 (0,07)	k.A.	0,15 (0,06)	-0,64 [-0,78;-0,50]
Raz 2008 (24 Wochen)	95	9,3 (0,092)	k.A.	-1,00 (0,15)	92	9,1 (0,083)	k.A.	0,00 (0,13)	-1,00 [-1,40, -0,60]
Pan 2012 (24 Wochen)	146	8,09 (0,07)	k.A.	-1,05 (0,08)	144	8,01 (0,07)	k.A.	-0,54 (0,08)	-0,51 [-0,73, -0,29]
Yang 2012 (24 Wochen)	191	8,5 (0,065)	k.A.	-1,0 (0,076)	194	8,6 (0,065)	k.A.	-0,1 (0,077)	-0,90 [-1,11, -0,69]
Goodman 2009 (24 Wochen)	248	8,5 (1,0)	k.A.	-0,66 (0,11)	122	8,7 (1,1)	k.A.	0,17 (0,11)	-0,83 [-1,13, -0,53]

*adjustierter Mittelwert; ** Between group comparison mit Korrektur nach Dunnett (aufgrund multiplen Testens); SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall *** ANCOVA-Modell, ° kein p-Wert angegeben, °° Aufgrund der Datenverfügbarkeit aus der Kurzzeitstudie kommt es im Studienbericht der Langzeitstudie zu Abweichungen. Diese haben jedoch keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse, ^Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten observed values vor. Deshalb werden nur die Daten bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt, # In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. k.A.: keine Angabe

Die aktiv-kontrollierte Studie zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin. Nicht unterlegen war Saxagliptin, falls der Unterschied des Blutzuckerwertes zwischen Saxagliptin und Sitagliptin kleiner oder gleich 0,3% war. Beide Therapiearme in der Studien zeigten eine Blutzuckersenkung nach 18 Wochen (Saxagliptin: -0,42%, Sitagliptin; -0,59%).

Die Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ der placebokontrollierten Studien (Tabelle 4-80) zeigen eine deutlich stärkere Senkung des Blutzuckerwertes mit Metformin+Saxagliptin bzw. mit Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren (jeweils nach 24 Wochen) als mit Metformin+Placebo.

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.*

Für die Behandlungsmethode Metformin+Saxagliptin in Bezug auf den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ im Vergleich zu Metformin+Placebo konnte eine Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden.

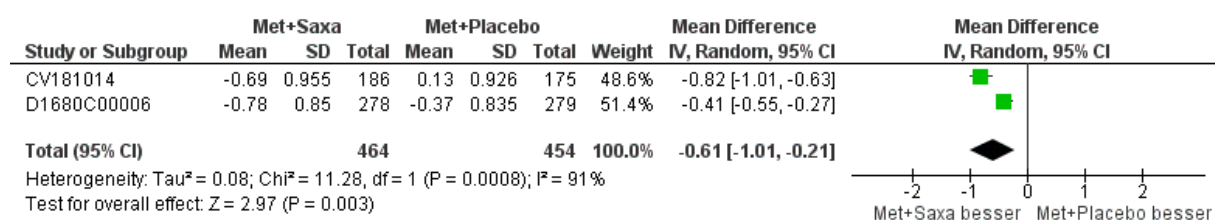


Abbildung 33: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse verdeutlicht noch einmal, dass die Patienten der Metformin+Saxagliptin-Gruppe in beiden placebokontrollierten Studien eine signifikant bessere Blutzuckerkontrolle hatten als Patienten in der Metformin+Placebo-Gruppe. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die Studien sehr heterogen sind (I² = 91%), so dass der Gesamtschätzer nur bedingt interpretiert werden kann. Die Heterogenität der Studien kann durch die in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellten Unterschiede in der Patientenpopulation und insbesondere an dem in der Studie D1680C00006 geringeren HbA1c-Ausgangswert begründet sein.

Für die Behandlungsmethode Metformin+DPP-4-Inhibitoren in Bezug auf den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ im Vergleich zu Metformin+Placebo konnte eine Meta-Analyse aus den oben genannten Publikationen durchgeführt werden.

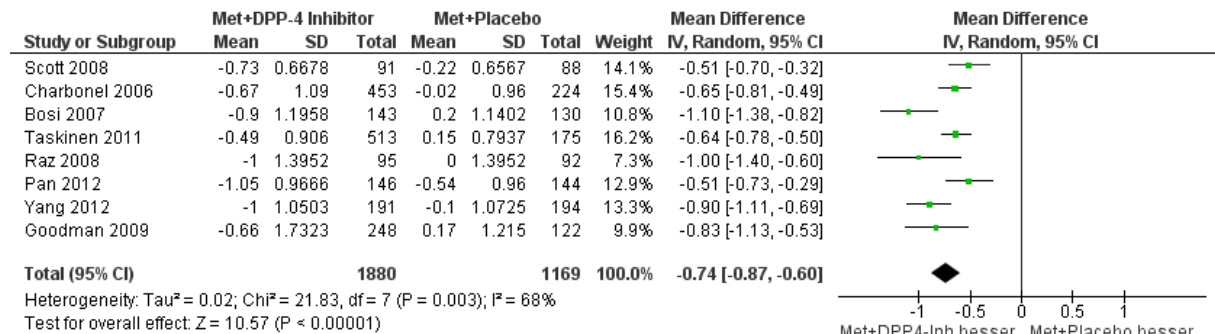


Abbildung 34: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

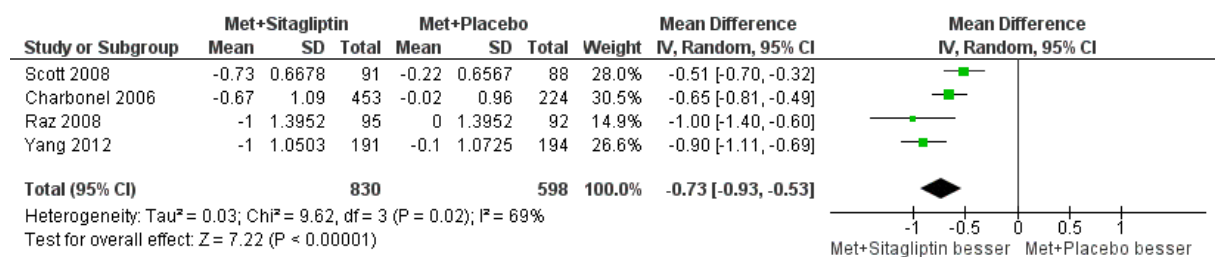


Abbildung 35: Meta-Analyse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analysen verdeutlichen, dass die Patienten der Metformin+andere DPP-4-Inhibitor-Gruppe / Metformin+Sitagliptin-Gruppe in allen Studien eine signifikant stärkere Blutzuckersenkung hatten als Patienten in der Metformin+Placebo-Gruppe. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die Studien heterogen sind (I² = 68%/69%), so dass der Gesamtschätzer nur bedingt interpretiert werden kann.. Alle Studien zeigten aber konsistente Ergebnisse.

In Tabelle 4-81 werden die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich und aus dem indirekten Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		0,17 (0,057) [0,06;0,28]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin³ vs. Metformin+Placebo²	
-0,61 (0,20) [-1,01;-0,21]	-0,73 (0,10) [-0,93;-0,53]	0,12 [-0,32;0,56]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxa-gliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+DPP-4-Inhibitoren vs. Metformin+Placebo⁴	
-0,61 (0,20) [-1,01;-0,21]	-0,74 (0,07) [-0,87;-0,60]	0,13 [-0,29;0,55]

¹ Studie D1680C00002 ²Gesamtschätzer (Mittelwertsdifferenz [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006, ³ Mittelwertsdifferenz [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Raz und Yang (Sitagliptin als Leitsubstanz) ⁴ Gesamtschätzer (Mittelwertsdifferenz [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Bosi, Taskinen, Raz, Pan, Yang, Goodman

Die Studie D1680C00002 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin) zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin bei der Senkung des Blutzuckerwertes (HbA1c). Der indirekte Vergleich zeigt ebenfalls, dass es keinen Unterschied bezüglich der Blutzuckerkontrolle mit Metformin+Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin bzw. DPP-4-Inhibitoren als Gruppe) gibt.

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.

4.3.2.1.3.1.1 Hypoglykämien – RCT

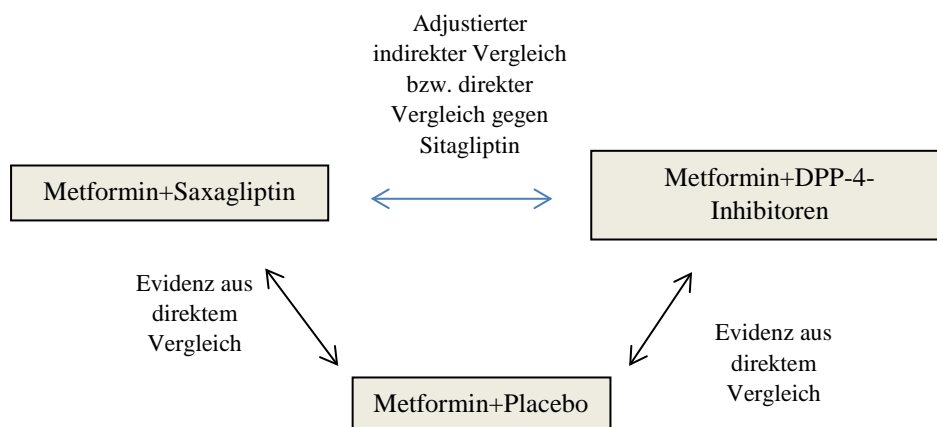
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•
2	CV181014 D1680C00006	•	•		
7	Scott 2008 Charbonnel 2006 Bosi 2007 Taskinen 2011 Raz 2008 Pan 2012 Goodman 2009		•	•	
4	Scott 2008 Charbonnel 2006 Raz 2008 Yang 2012		•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1680C00002	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 18 Wochen der Behandlungsphase (Tagebuch-Aufzeichnung) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL)
CV181014	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase, („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 206 Wochen der Verlängerungsphase, („Patientenberichtete Hypoglykämien“) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 206 Wochen der Verlängerungsphase (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) („Bestätigte Hypoglykämien“)
D1680C00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen (Hypoglykämien wurden im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen erhoben und basieren auf einer vordefinierten Liste von Preferred Terms)
Scott 2008	Anzahl Hypoglykämien / Leichte Hypoglykämien: symptomatisch mit Bestätigung (Blutzucker $< 3,1$ mmol/L)* Schwerwiegende Hypoglykämien: externe Hilfe, Blutzuckerwert: $< 3,1$ mmol/L
Charbonnel 2006	Nicht definiert.
Bosi 2007	Anzahl Hypoglykämien / Leichte Hypoglykämien: symptomatisch mit Bestätigung ($< 3,1$ mmol/L)
Taskinen 2011	Anzahl Hypoglykämien / Leichte Hypoglykämien: asymptomatisch / symptomatisch mit Bestätigung (< 3 mmol/L)
Raz 2008	Nicht definiert.
Pan 2012	Anzahl Hypoglykämien: symptomatisch oder asymptomatisch mit Bestätigung (< 56 mg/dL)
Yang 2012	Anzahl Hypoglykämien: symptomatisch ohne Bestätigung
Goodman, 2009	Anzahl Hypoglykämien mit Bestätigung ($< 3,1$ mmol/L)

* entspricht ca. 56 mg/dL

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch
Taskinen 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pan 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Yang 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: Eine Hypoglykämie war ein vordefiniertes unerwünschtes Ereignis und galt als bestätigt, falls der Blutzuckerwert des Patienten unter 50 mg/dL lag. Hypoglykämien mussten in einem Tagebuch dokumentiert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist in der Studie 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 haben, erhoben (Safety Analysis Set).

CV181014: 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).

D1680C00006: Eine Hypoglykämie wurde identifiziert im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen anhand einer vordefinierten Liste von PTs (Preferred Terms), die eine Diagnose einer Hypoglykämie bestätigen, und waren vom speziellen Interesse (Adverse events of special interest). 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 gleiche Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

Für die Vergleichstherapie liegen nur Vollpublikationen vor, auf Basis derer das Verzerrungspotential bewertet wird. In allen Publikationen wurden der Endpunkt „Hypoglykämien“ berichtet, jedoch in Charbonnell, 2006 und Raz, 2008 nicht explizit definiert und in Yang, 2012 nicht bestätigt berichtet. Alle Studien wurden doppelblind durchgeführt. Mit Ausnahme der Publikation von Bosi, 2007, deren Verzerrungspotential auf Studienebene bereits hoch ist, wird der Endpunkt „Hypoglykämien“ in allen Publikationen als niedrig verzerrt bewertet.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Sitagliptin+Metformin	
	403 13 (3,2)	398 11 (2,8)	1,17 [0,52;2,65]
CV181014#	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Placebo	
24 Wochen	191 10 (5,2)	179 9 (5,0)	1,04 [0,41;2,64]
206 Wochen	191 20 (10,5)	179 20 (11,2)	0,93 [0,48;1,79]
	Metformin+andere DPP-4- Inhibitoren	Metformin+Placebo	
Yang 2012 (24 Wochen)	197 1 (0,5)	198 3 (1,5)	0,33 [0,03;3,22]

In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin+ Sitagliptin	
	403 0	398 0	Nicht berechenbar
CV181014#	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Placebo	
24 Wochen	191 1 (0,5)	179 1 (0,6)	0,94 [0,06;15,09]
206 Wochen	191 2 (1,0)	179 1 (0,6)	1,88 [0,17;20,95]
	Metformin+andere DPP-4- Inhibitoren	Metformin+Placebo	
Scott 2008 (18 Wochen)	94 1 (1,1)	92 2 (2,2)	0,48 [0,04;52,37]
Bosi 2007 (24 Wochen)	183 1 (0,5)	181 1 (0,6)	0,99 [0,06;15,93]
Taskinen 2011 (24 Wochen)	523 3 (0,6)	177 5 (2,8)	0,20 [0,05;0,84]
Pan 2012 (24 Wochen)	146 1 (0,7)	144 0 (0,0)	2,98 [0,12;73,74]
Goodman 2009 (24 Wochen)	248 2 (0,8)	122 0 (0,0)	2,48 [0,12;52,16]

In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Placebo	
D1680C00006	283 4 (1,4)	287 4 (1,4)	1,01 [0,25;4,10]
	Metformin+andere DPP-4- Inhibitoren	Metformin+Placebo	
Charbonnel 2006 (24 Wochen)	464 6 (2,2)	237 5 (2,1)	0,61 [0,18;2,01]
Raz 2008 (24 Wochen)	96 1 (1,0)	94 0 (0,0)	2,97 [0,12;73,80]

In Studie D1680C00002 gab es zwischen den Behandlungsgruppen ähnliche Hypoglykämie-Raten. In der Sitagliptin+Metformin-Gruppe gab es zwei schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse.

In der placebokontrollierten Studie CV181014 traten in beiden Behandlungsarmen Hypoglykämien sehr selten auf. Patientenberichtete Hypoglykämien bzw. bestätigte Hypoglykämien traten nach 24 Wochen bei 5,2% bzw. 0,5% der mit Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten und bei 5,0% bzw. 0,6% der mit Metformin+Placebo behandelten Patienten auf. Auch nach 206 Wochen war das Auftreten von Hypoglykämien selten und es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der placebokontrollierten Studie D1680C00006 wurden Hypoglykämien im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen dbasierend auf einer vordefinierten Preferred Terms-Liste erhoben. Sowohl in der Metformin+Saxagliptin als auch in der Metformin+Placebo-Gruppe hatten jeweils vier (1,4%) Patienten eine Hypoglykämie.

Im Vergleich der Behandlungsoptionen zeigten sich mit Ausnahme der Publikation von Taskinen 2011 (Effekt zugunsten von Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren gegenüber Metformin+Placebo) keine signifikanten Unterschiede zwischen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren und Metformin+Placebo bezüglich der Gesamtrate der patientenberichteten oder bestätigten Hypoglykämien.

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.*

Für Metformin+andere DPP4-Inhibitoren konnte eine Meta-Analyse in Bezug auf „Bestätigte Hypoglykämien“ und in Bezug auf „Hypoglykämien“ im Vergleich zu Metformin+Placebo aus den oben genannten Publikationen durchgeführt werden.

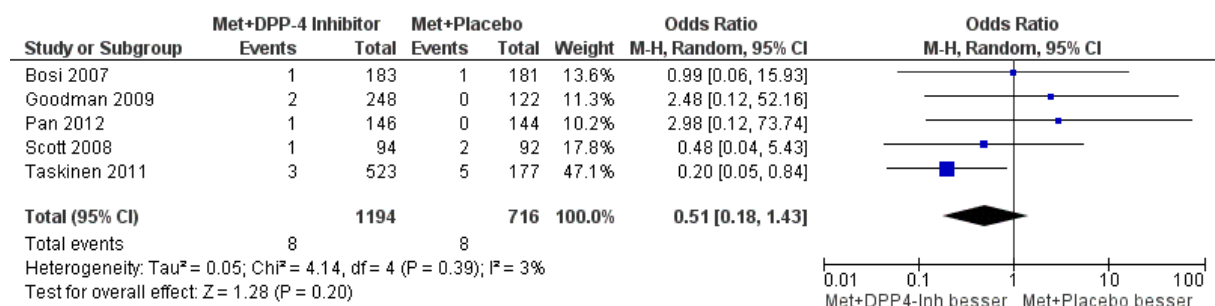


Abbildung 36: Meta-Analyse für Hypoglykämien (bestätigt) aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

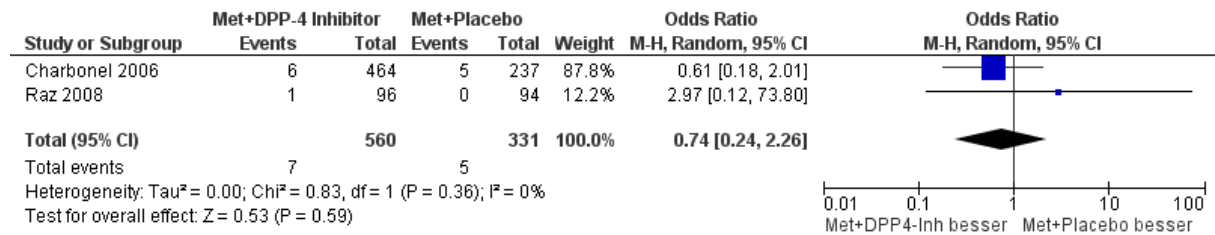


Abbildung 37: Meta-Analyse für „Hypoglykämien“ aus RCT; Metformin+DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse verdeutlicht, dass die Patienten der Metformin+andere DPP-4-Inhibitor-Gruppe nur in der Publikation von Taskinen 2011 signifikant weniger Hypoglykämien hatten, als Patienten in der Metformin+Placebo-Gruppe. In den anderen Publikationen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Es liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor ($I^2=0\%$), weshalb der Gesamtschätzer jeweils interpretiert werden kann. Diese sind mit einem Odds Ratio von 0,51 und einem 95%-Konfidenzintervall von [0,18;1,43] bzw. mit einem Odds Ratio von 0,74 und einem 95%-Konfidenzintervall von [0,24;2,26] nicht signifikant.

In Tabelle 4-88 werden die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich und aus dem indirekten Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Hypoglykämien – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied Odds Ratio [95%-KI]
<u>Patientenberichtete Hypoglykämien:</u>		
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		1,17 [0,52;2,65]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin vs. Metformin+Placebo³	3,15 [0,27;36,57]
1,04 [0,41;2,64]	0,33 [0,03;3,22]	
<u>Bestätigte Hypoglykämien:</u>		
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo⁴	Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren vs. Metformin+Placebo⁵	1,84 [0,05;73,11]
0,94 [0,06;15,09]	0,51 [0,18;1,43]	
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin vs. Metformin+Placebo⁶	1,94 [0,05;77,06]
0,94 [0,06;15,09]	0,48 [0,04;5,43]	
<u>Hypoglykämien:</u>		
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo⁷	Metformin+Sitagliptin vs. Metformin+Placebo⁸	1,38 [0,23;8,24]
1,01 [0,25;4,10]	0,74 [0,24; 2,26]	

¹Studie D1680C00002, ²OR [95%-KI] der Studie CV181014 nach 24 Wochen; ³OR [95%-KI] aus der Publikation von Yang 2012 (Sitagliptin als Leitsubstanz); ⁴OR [95%-KI] der Studie CV181014 nach 24 Wochen; ⁵OR[95%-KI] der Meta-Analyse von Bosi 2007, Goodman 2009, Pan 2012, Scott 2008, Taskinen 2011; ⁶OR von Scott 2008 (Sitagliptin als Leitsubstanz) ⁷OR[95%-KI] der Studie D1680C00006 ⁸OR[95%-KI] der Studien Charbonnel 2006 und Raz 2008;

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab der direkte Vergleich Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin keinen signifikanten Unterschied. Auch der indirekte Vergleich ergab in Bezug auf den Endpunkt „Patientenberichte Hypoglykämien“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und Sitagliptin (für die anderen DPP4-Inhibitoren lagen standeszeitlich für diesen Endpunkt keine Daten zur Verfügung). Bezüglich der bestätigten Hypoglykämien ergab der indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der zu bewertenden Therapie und Sitagliptin bzw. der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe). Für „Hypoglykämien“ zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Saxagliptin.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

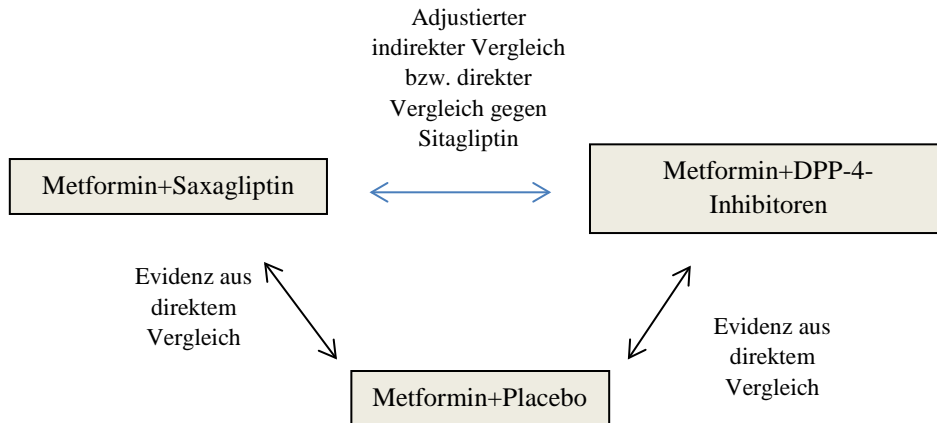
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•
2	CV181014 D1680C00006	•	•		
7	Scott 2008 Charbonnel 2006 Bosi 2007 Taskinen 2011 Raz 2008 Pan 2012 Goodman 2009		•	•	
4	Scott 2008 Charbonnel 2006 Raz 2008 Yang 2012		•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
D1680C00002	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle anhand der Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 18 erreicht haben (LOCF) anhand der Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 18 erreicht haben (LOCF)
CV181014	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
D1680C00006	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Scott 2008	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Charbonnel 2006	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Bosi 2007	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Taskinen 2011	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Raz 2008	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Pan 2012	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Yang 2012	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
Goodman, 2009	anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch
Taskinen 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pan 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Yang 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Da für alle Studien mit Ausnahme von Bosi 2001 das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden.

Im Folgenden werden die in den vorherigen Abschnitten 4.3.2.1.3.1 und 4.3.2.1.3.1.1 beschriebenen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für die Studie D1680C00002 liegen für den Composite Endpunkt „Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben“ post-hoc Auswertungen vor (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

	Blutzucker- kontrolle (HbA1c)	Patienten- berichtete Hypoglykämien	Bestätigte Hypoglykämien	Hypoglykämien	Beurteilung
Direkter Vergleich	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Kein Zusatznutzen
Indirekte Vergleiche	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien

	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
HbA1c < 6,5%	400	82 (20,5)	395	96 (24,3)	0,80 [0,57;1,12]
HbA1c < 7% *-	294	94 (32,0)	299	111 (37,1)	0,80 [0,57;1,12]

* exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline

Der direkte Vergleich der Studie D1680C00002 ergab eine signifikant bessere aber nicht klinisch relevante Blutzuckersenkung für Metformin+Sitagliptin gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Gruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschiede in der Gesamtrate der patientenberichteten Hypoglykämien. Auch bei der Anzahl der Patienten mit glykämischer Response ohne Hypoglykämie zeigte sich kein Vorteil bezüglich einer der beiden Behandlungsoptionen.

Der indirekte Vergleich zwischen Metformin und der drei DPP-4-Inhibitoren als Gruppe versus Metformin+Saxagliptin zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Blutzuckersenkung und bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien .

Damit ergibt sich kein Zusatznutzen gegenüber den anderen DPP-4-Inhibitoren.

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.

4.3.2.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – 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

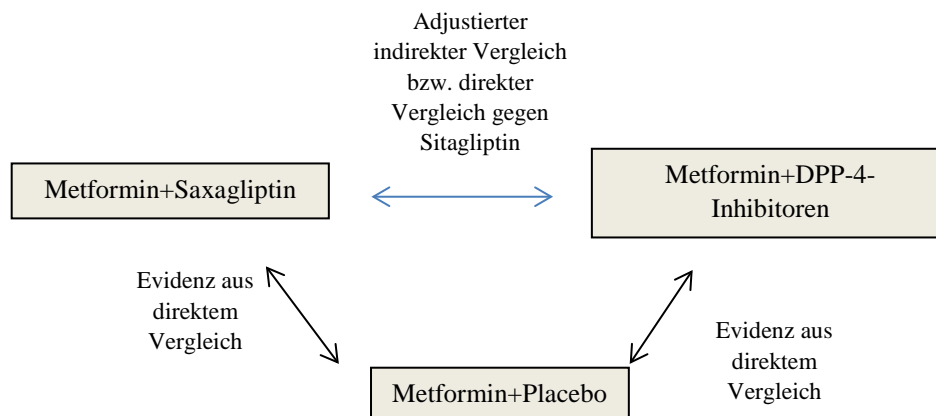
indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•
2	CV181014 D1680C00006	•	•		
6	Scott 2008 Bosi 2007 Taskinen 2011 Raz 2008 Pan 2012 Goodman 2009		•	•	
3	Scott 2008 Raz 2008 Yang 2012		•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1680C00002	anhand an der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 18 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 18 (LOCF) betrachtet.)
CV181014	anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet). Anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 154 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 154 (LOCF) betrachtet).
D1680C00006	anhand der Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet.)
Scott 2008	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 18
Bosi 2007	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24
Taskinen 2011	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24
Raz 2008	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 30
Pan 2012	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24
Yang 2012	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24
Goodman 2009	Anhand der Veränderung des Gewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
Taskinen 2011	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pan 2012	niedrig	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Yang 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: Die Gewichtsveränderung war in der Studie ein Sicherheitsendpunkt (Gewichtszunahme war ein unerwünschtes Ereignis) und wurde als Differenz zwischen dem Mittelwert des Gewichts in Woche 18 und dem Mittelwert des Gewichts zu Studienbeginn berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung 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 Studienmedikation bekommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

CV181014: Eine Gewichtveränderung wurde in dieser Studie als Differenz zwischen dem mittleren Gewicht in Woche 24 bzw. in Woche 154 und dem Mittelwert zu Studienbeginn berechnet. Da am Ende der Studie (in Woche 204) nur noch die Daten weniger Patienten (weniger als 10%) zur Verfügung standen, wurde die Änderung des Gewichtes zu Woche 154 berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ 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. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Primary Efficacy Data Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

D1680C00006: Eine Gewichtveränderung wurde in dieser Studie als Differenz des mittleren Gewichts in Woche 24 (oder der letztverfügbare Wert in der Behandlungsphase) und des Mittelwertes zu Studienbeginn berechnet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ in der Studie war niedrig. 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, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Für die Vergleichstherapie liegen nur Vollpublikationen vor, auf Basis derer das Verzerrungspotential bewertet wurde. In Bosi, 2007 und Pan, 2012 wurde der Umgang mit fehlenden Werten in den vorliegenden Publikationen nicht ausreichend beschrieben, weshalb die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden konnte. Alle Studien wurden doppelblind durchgeführt. Bei der Publikation von Taskinien 2011 lag keine Information über die Verblindung des Endpunkterhebers vor, jedoch wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Weiterhin war unklar, ob die LOCF-Methode bei Patienten, die ein Notfallmedikament erhalten hatten, angewendet worden ist. Daher wurde dieser Endpunkt als hoch verzerrt angesehen. Die Publikation von Bosi, 2007, deren Verzerrungspotential auf Studienebene bereits hoch ist, wird der Endpunkt „Gewichtsveränderung“ in allen Publikationen als niedrig verzerrt bewertet.

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

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE/SD)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE/SD)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin				Sitagliptin+Metformin				
	403			-0,41 (0,120)	398			-0,44 (0,125)	-0,03 (0,17) [-0,31;0,37]
	Metformin+Saxagliptin				Metformin+Placebo				
CV181014[#]									
24 Wochen	191	87,20 (1,23)	86,40 (1,24)	-0,87 (0,23)	177	87,45 (1,32)	86,53 (1,30)	-0,92 (0,22)	0,05 (0,316) [-0,57;0,67]
154 Wochen [^]	191	87,3 (1,23)	86,9 (1,24)	-0,4 (0,31)	177	87,5 (1,32)	86,7 (1,31)	-0,71 (0,26)	0,30 (0,405) [-0,49; 1,09]
D1680C00006									
24 Wochen	278	68,89 (0,752)	67,74 (0,745)	-1,05 (0,14)	281	68,89 (0,687)	67,83 (0,687)	-0,97 (0,139)	-0,08 (0,197) [-0,47;0,31] [°]
	Metformin+DPP-4-Inhibitoren				Metformin+Placebo				
Scott 2008 (18 Wochen)	94	83,1 (14,128)	n.b.	-0,4 (0,2)	91	84,6 (16,5)	n.b.	-0,8 (0,2)	0,40 [-0,15;0,95]
Bosi 2007 (24 Wochen)	143	95,3 (20,4)	n.b.	0,2 (0,3)	130	94,8 (24,5)	n.b.	-1,0 (0,3)	1,20 [0,37;2,03]
Taskinen 2011 (24 Wochen)	513	82,2 (17,2)	n.b.	-0,49 (0,04)	175	83,3 (16,6)	n.b.	0,15 (0,06)	-0,64 [-0,78;-0,50]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert (SE/SD)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SE/SD)	Endwert Mittelwert (SE)	Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE)	
Raz 2008 (24 Wochen)	96	81,5 (16,8)	n.b.	-0,5 (0,2784)	94	81,2 (19,4)	n.b.	-0,5 (0,2959)	0,00 [-0,80;0,80]
Pan 2012 (24 Wochen)	145	n.b.	n.b.	-0,7 (n.b.)	144	69,83 (11,18)	n.b.	-1,0 (n.b.)	0,3 [n.b.]
Yang 2012 (24 Wochen)	191	68,9 (12,5)	n.b.	0,0 (0,18)	194	69,0 (11,9)	n.b.	-0,5 (0,200)	0,50 [-0,03;1,03]
Goodman 2009 (24 Wochen)	248	n.b.	n.b.	0,06 ⁺ (n.b.)	122	n.b.	n.b.	-0,69 ⁺ (n.b.)	0,75 [n.b.]

*adjustierter Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall, ^ Nach Woche 154 lagen nur noch für weniger als 10% der Patienten *observed values* vor. Deshalb werden nur die Daten bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt; # In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (*Glycemic Rescue criteria*) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe. ⁺unadjustierter Mittelwert, n.b.: nicht berichtet

In der Studie D1680C00002 haben beide Gruppen nach 18 Wochen eine ähnliche Gewichtsreduktion von -0,41 kg bzw. -0,44 kg.

Die placebokontrollierten Studien (CV181014/D1680C00006) zeigen jeweils in beiden Behandlungsgruppen eine geringfügige Gewichtsabnahme. Die Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, nahmen innerhalb der 24 Wochen um 0,87 kg/1,05 kg ab. Die Patienten mit Metformin+Placebo nahmen um 0,92 kg/0,97 kg ab. Auch in den Studien mit dem Vergleich Metformin+anderen DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo zeigten beide Behandlungsgruppen entweder kaum eine Gewichtsveränderung oder eine geringe Gewichtsabnahme. Mit Ausnahme der Publikation von Bosi 2007 ergaben sich gegenüber Placebo keine signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnte eine Meta-Analyse zum Vergleich von Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo in Bezug auf den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ mit den Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden.

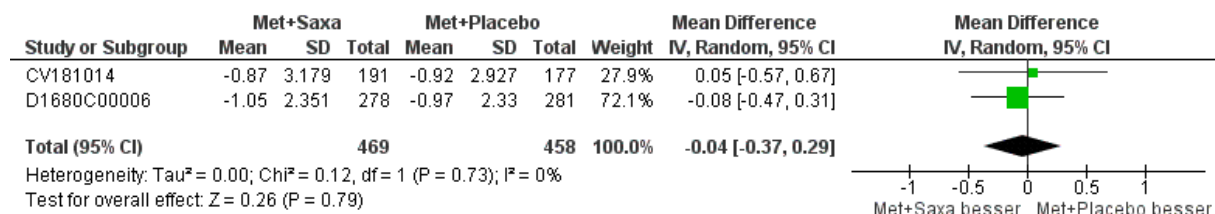


Abbildung 38: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse der beiden placebokontrollierten Studien zeigt, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtsveränderung zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Placebo bei geringer Heterogenität (I² = 0%) besteht.

Zum Vergleich von Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren und Metformin+Placebo bzw. von Metformin+Sitagliptin und Metformin+Placebo konnten für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ aus den folgenden Publikationen Meta-Analysen durchgeführt werden:

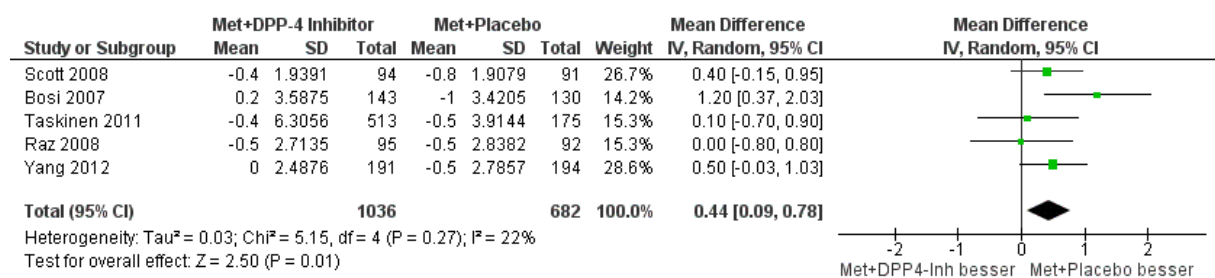


Abbildung 39: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung RCT; Metformin+DDP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

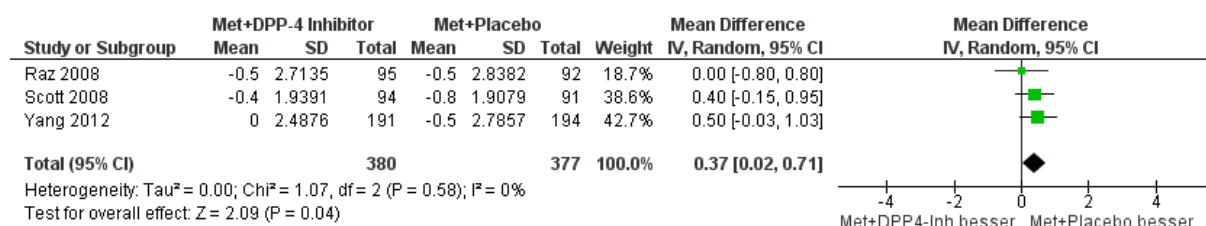


Abbildung 40: Meta-Analyse für Gewichtsveränderung (in kg) RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo

Die Meta-Analyse zum Vergleich Metformin+ DDP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo zeigt (Abbildung 39) bei moderater Heterogenität ($I^2=22\%$) einen signifikanten Effekt zugunsten von Metformin+Placebo. Die Meta-Analyse zum Vergleich Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo (Sitagliptin als Leitsubstanz) zeigt (Abbildung 40) ebenfalls ein signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Sitagliptin.

In Tabelle 4-98 werden die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich und aus dem indirekten Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		-0,03 (0,17) [-0,31;0,37]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin vs. Metformin+Placebo³	
-0,04 [-0,37;0,29]	0,37 [0,02;0,71]	-0,41 [-0,89;0,07]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+andere DPP-4- Inhibitoren vs. Metformin+Placebo	
-0,04 [-0,37;0,29]	0,44 [0,09;0,78] ⁴	-0,48 [-0,95;0,00]

¹ Studie D1680C00002 ²Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006, ³ Mittwertsdifferenz der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnell, Ranz und Yang (Sitagliptin als Leitsubstanz) ⁴Mittwertsdifferenz der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnell, Bosi, Taskinen, Raz, Pan, Yang, Goodman;

Der direkte Vergleich der Studie D1680C00002 sowie die indirekten Vergleiche ergaben in Bezug auf den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin).

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.

4.3.2.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

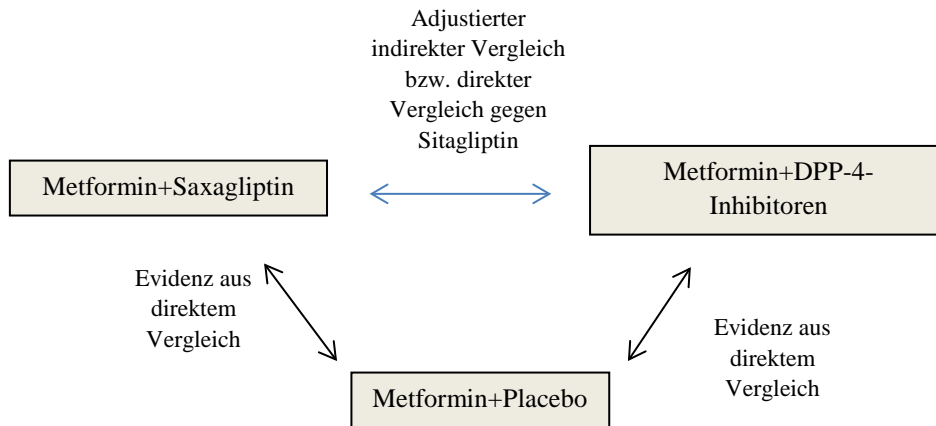
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•
2	CV181014 D1680C00006	•	•		
7	Scott 2008 Charbonnel 2006 Bosi 2007 Taskinen 2011 Raz 2008 Pan 2012 Goodman 2009		•	•	
4	Scott 2008 Charbonnel 2006 Raz 2008 Yang 2012		•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
D1680C00002	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
CV181014	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
D1680C00006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Scott 2008	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien, ohne unerwünschte Ereignisse (UEs), die sich auf Laborparameter beziehen) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Charbonnel 2006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unklar, ob mit oder ohne Hypoglykämien; ohne UEs, die sich auf Laborparameter beziehen) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Bosi 2007	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unklar, ob mit oder ohne Hypoglykämien; unklar, ob mit oder ohne UEs, die sich auf Laborparameter beziehen) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Taskinen 2011	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien, ohne UEs, die sich auf Laborparameter beziehen) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Raz 2008	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien, ohne UEs, die sich auf Laborparameter beziehen) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Pan 2012	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: nicht berichtet Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: nicht berichtet Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
Yang 2012	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung ^a
Goodman 2009	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

^a Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in den Studien 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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CV181014	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1680C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Scott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Charbonnel 2006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bosi 2007	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch
Taskinen 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Raz 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pan 2012 ^o	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Yang 2012	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Goodman 2009	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. 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 haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

CV181014: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. 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 haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

D1680C00006: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. 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 haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Es wurden jeweils die Patienten, die mindestens ein unerwünschtes oder ein schwerwiegendes Ereignis hatten oder die Patienten, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hatten, gezählt.

Für die Vergleichstherapie liegen nur Vollpublikationen vor, auf Basis derer das Verzerrungspotential bewertet wird. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Alle Studien wurden doppelblind durchgeführt. Mit Ausnahme der Publikation von Bosi, 2007, deren Verzerrungspotential auf Studienebene bereits hoch ist, wird der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ in allen Publikationen als niedrig verzerrt bewertet.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00002				
Nach Woche 18				
Metformin+Saxagliptin	403	190 (47,1)	7 (1,7)	9 (2,2)
Metformin+Sitagliptin	398	188 (47,2)	5 (1,3)	9 (2,3)
OR [95%-KI]		1,00 [0,75;1,32]	1,39 [0,44;4,41]	0,99 [0,39;2,51]
CV181014#§				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	191	134 (70,2)	8 (4,2)	6 (3,1)
Metformin+Placebo	179	116 (64,8)	5 (2,8)	2 (1,1)
OR [95%-KI]		1,28 [0,83; 1,97]	1,52 [0,49;4,74]*	2,87 [0,57;14,41]
Nach 206 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	191	155 (81,2)	27 (14,1)	18 (9,4)
Metformin+Placebo	179	142 (79,3)	15 (8,4)	9 (5,0)
OR [95%-KI]		1,12 [0,67; 1,87]	1,80 [0,92; 3,51]	1,97 [0,86;4,50]
D1680C00006§				
Nach 24 Wochen				
Metformin+Saxagliptin	283	124 (43,8)	8 (2,8)	6 (2,1)
Metformin+Placebo	287	119 (41,5)	3 (1,0)	3 (1,0)
OR [95%-KI]		1,10 [0,79;1,53]	2,75 [0,72;10,49]	2,05 [0,51;8,28]
Scott 2008				
Nach 18 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	94	37 (39,4)	5 (5,3)	2 (2,1)
Metformin+Placebo	92	27 (29,3)	5 (5,4)	1 (1,1)
OR [95%-KI]		1,54 [0,84;2,84]	0,97 [0,27;3,46]	1,96 [0,17;21,96]
Charbonnel 2006				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	464	262 (56,5)	13 (2,8)	11 (2,4)
Metformin+Placebo	237	128 (54,0)	7 (3,0)	7 (2,9)
OR [95%-KI]		1,10 [0,81;1,51]	0,95 [0,37;2,41]	0,80 [0,31;2,09]
Bosi 2007				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	183	119 (65,0)	5 (2,7)	8 (4,4)
Metformin+Placebo	181	115 (65,5)	8 (4,4)	4 (2,2)
OR [95%-KI]		1,07 [0,69;1,64]	0,61 [0,19;1,89]	1,61 [0,52;5,02]
Taskinen 2011				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	523	276 (53,3)	18 (3,4)	8 (1,5)
Metformin+Placebo	177	98 (83,8)	4 (2,3)	3 (1,7)
OR [95%-KI]		0,90 [0,64;1,27]	1,54 [0,51;4,62]	0,90 [0,24;3,43,]

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Raz 2008				
Nach 24 Wochen	96			
Metformin+DPP-4-I.	94	55 (57,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformin+Placebo		56 (59,6)	5 (5,3)	2 (2,1)
OR [95%-KI]		0,91 [0,51;1,62]	0,08 [0,00;1,55]	0,19 [0,01;4,05]
Pan 2012				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	146	50 (34,2)	0 (0,0)	2 (1,4)
Metformin+Placebo	144	54 (37,5)	1 (0,7)	2 (1,4)
OR [95%-KI]		0,87 [0,54;1,40]	0,33 [0,01;8,08]	0,99 [0,14;7,10]
Yang 2012				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	197	56 (28,4)	7 (3,6)	8 (4,1)
Metformin+Placebo	198	60 (30,3)	5 (2,5)	4 (2,0)
OR [95%-KI]		0,91 [0,59;1,41]	2,39 [0,61;9,40]	2,05 [0,61;6,93]
Goodman 2009				
Nach 24 Wochen				
Metformin+DPP-4-I.	248	86 (34,7)	7 (2,8)	1 (0,4)
Metformin+Placebo	122	42 (34,4)	3 (2,5)	0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,91 [0,59;1,41]	1,15 [0,29;4,54]	1,48 [0,06;36,72]

[§] Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen [#] In der Verlängerungsphase bekamen Patienten, die noch nicht die Kriterien der blutzuckersenkenden Therapie (Glycemic Rescue criteria) erfüllten, zu ihrer doppelblinden Medikation und offenen Metformin-Gabe noch eine offene Pioglitazon-Gabe

In der Studie D1680C00002 traten in beiden Gruppen die unerwünschten Ereignisse ähnlich oft auf.

Die Auswertung der Studien CV181014 und D1680C00006 bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigte hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Metformin+Saxagliptin- und Metformin+Placebo-Gruppen während der placebokontrollierten Studien (siehe Abbildung 41, Abbildung 42 und Abbildung 43). Während der Langzeitbehandlung mit Metformin+Saxagliptin über 206 Wochen wurde ebenfalls eine vergleichbare Rate unerwünschter Ereignisse beobachtet. Es kann also kein Schaden für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Placebo festgestellt werden. Auch die Studien mit den Behandlungsoptionen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse konnten Meta-Analysen der Studien CV181014 und D1680C00006 nach der jeweils 24-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt werden.

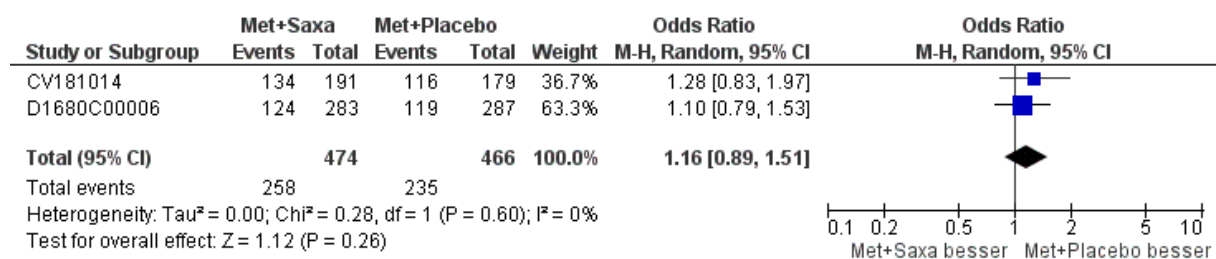


Abbildung 41: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

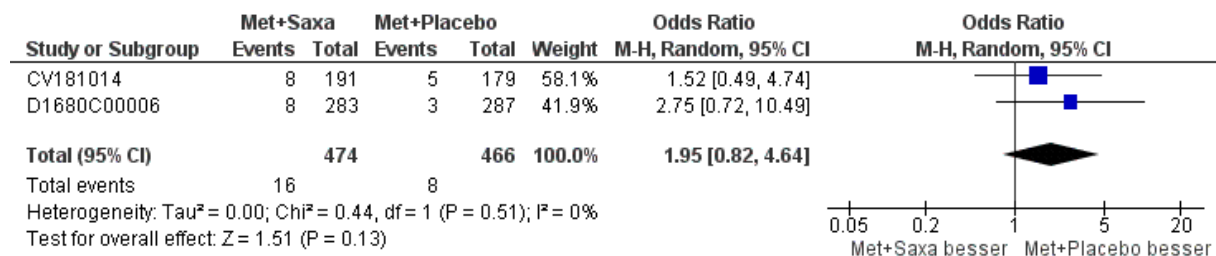


Abbildung 42: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

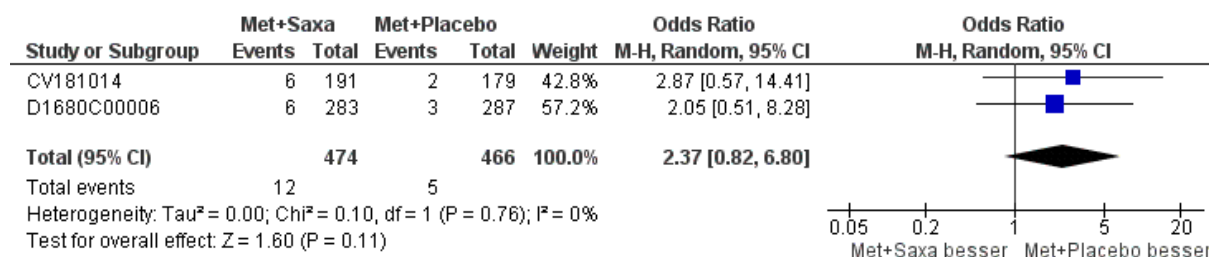


Abbildung 43: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Placebo

Die Ergebnisse der Meta-Analysen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren bzw. Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den folgenden Abbildungen präsentiert.

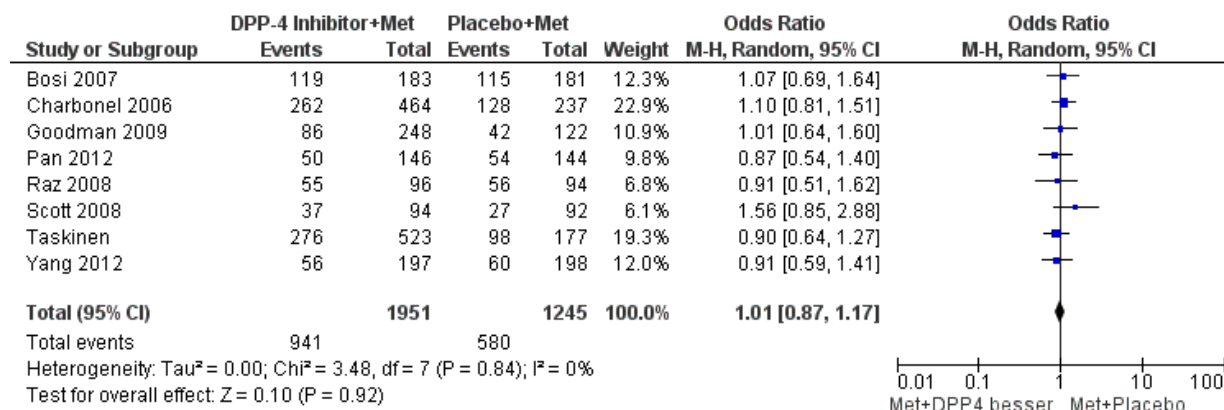


Abbildung 44: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

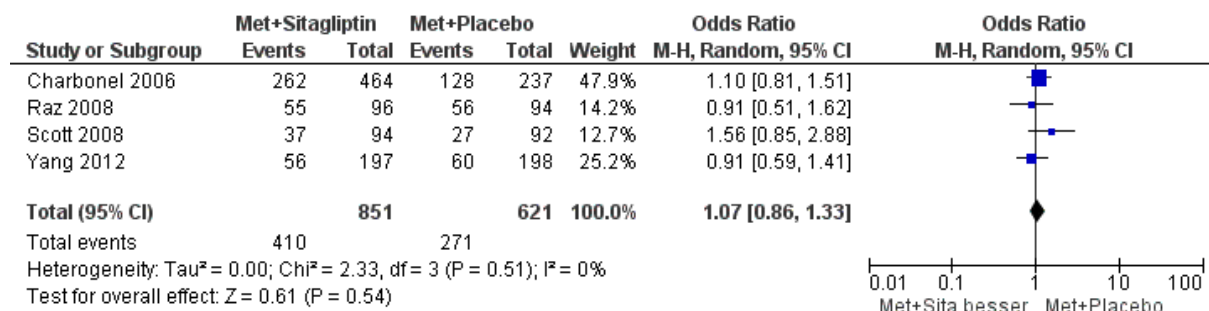


Abbildung 45: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo

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

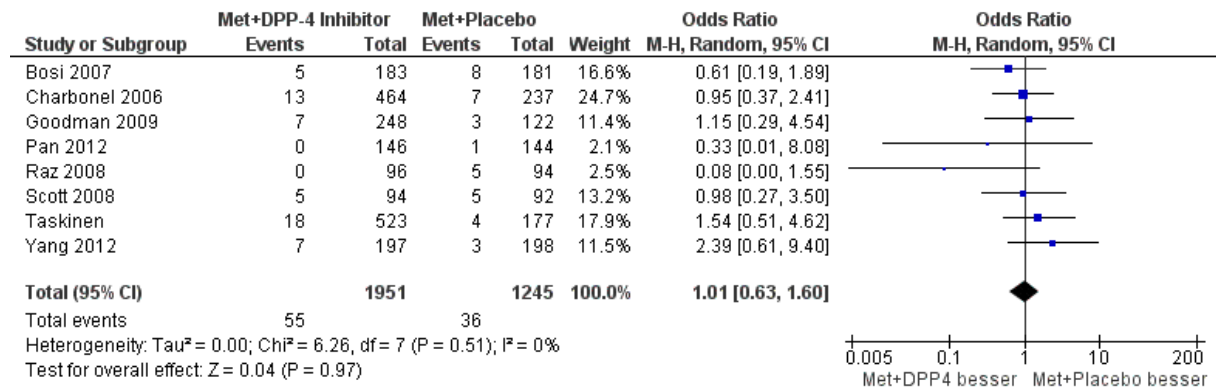


Abbildung 46: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

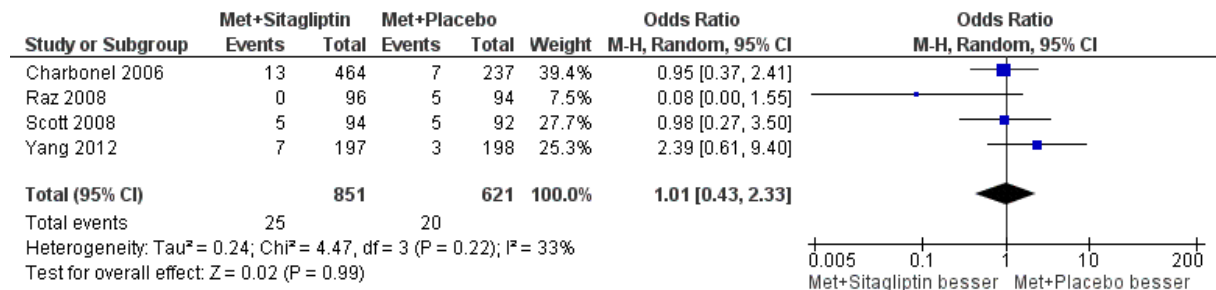


Abbildung 47: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo

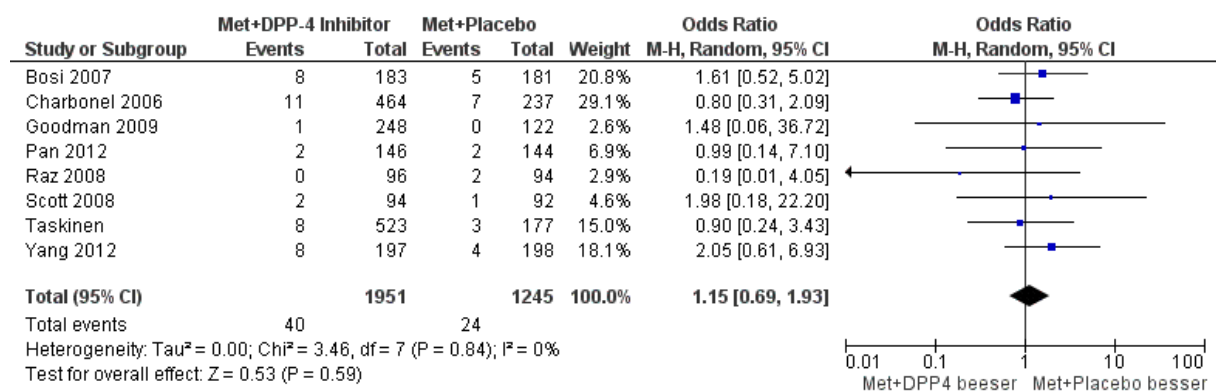


Abbildung 48: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+andere DPP4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo

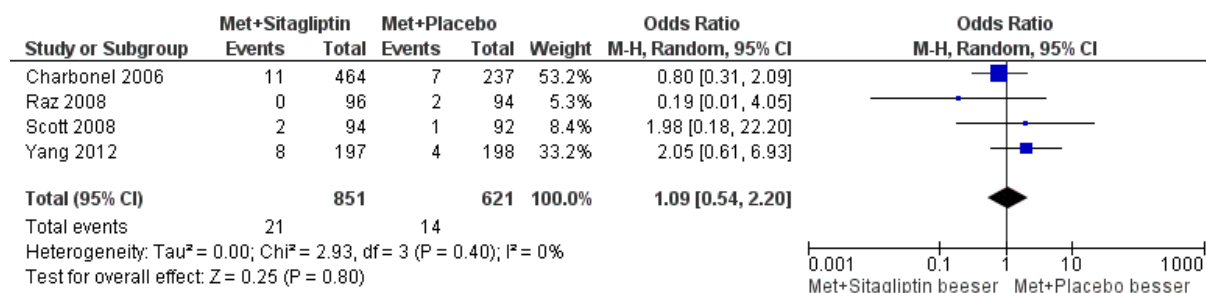


Abbildung 49: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Metformin+Sitagliptin versus Metformin+Placebo

Sowohl für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kann der Gesamtschätzer aufgrund der Homogenität (I²=0%) der Studien interpretiert werden. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren-Gruppe und der Metformin+Placebo-Gruppe, was bedeutet, dass kein Schaden von Metformin+andere DPP4-Inhibitoren bzw. Metformin+Sitagliptin gegenüber Metformin+Placebo festzustellen ist.

In Tabelle 4-103, Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 werden die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich und aus dem indirekten Vergleich zu den Endpunkten „unerwünschte Ereignisse“ gegenübergestellt.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied Odds Ratio [95%-KI]
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		1,00 [0,75;1,32]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin³ vs. Metformin+Placebo	
1,16 (0,136) [0,89;1,51]	1,0705 (0.111) [0,68;1,33]	1,09 [0,77;1,53]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo2	Metformin+DPP-4-Inhibitoren vs. Metformin+Placebo4	
1,16 [0,89;1,51]	1,01 [0,87;1,17]	1,15 [0,85;1,56]

¹ Studie D1680C00002 ²Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006: ³ Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Raz, Yang (Sitagliptin ⁴

Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Bosi, Taskinen, Raz, Pan, Yang, Goodman)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied
		Odds Ratio
		[95%-KI]
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		1,39 [0,44;4,41]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin³ vs. Metformin+Placebo	
1,95 [0,82;4,64]	1,01 [0,43;2,33]	1,94 [0,58;6,48]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+DPP-4-Inhibitoren vs. Metformin+Placebo⁴	
1,95 [0,82;4,64]	1,01 [0,63;1,60]	1,93 [0,72;5,17]

¹ Studie D1680C00002 ²Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006, ³ Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Raz, Yang (Sitagliptin,) ⁴Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Bosi, Taskinen, Raz, Pan, Yang, Goodman

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – direkter und indirekter Vergleich

		Gruppenunterschied
		Odds Ratio
		[95%-KI]
Direkter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin¹		
		0,99 [0,39;2,51]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+Sitagliptin³ vs. Metformin+Placebo	
2,37 [0,82;6,80]	1,09 [0,54;2,20]	2,17 [0,61;7,69]
Indirekter Vergleich: Metformin+Saxagliptin versus Metformin+andere DPP4-Inhibitoren		
Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Placebo²	Metformin+DPP-4-Inhibitoren vs. Metformin+Placebo⁴	
2,37 [0,82;6,80]	1,15 [0,69;1,93]	2,06 [0,63;6,67]

¹ Studie D1680C00002 ²Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Studien CV181014 und D1680C00006, ³ Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Raz, Yang (Sitagliptin,) ⁴Gesamtschätzer (OR [95%-KI]) der Meta-Analyse aus den Publikationen Scott, Charbonnel, Bosi, Taskinen, Raz, Pan, Yang, Goodman

Sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich ist kein Schaden für Metformin+Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. Sitagliptin). festzustellen. Dies gilt gleichermaßen für die Endpunkte

„Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“.

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.

4.3.2.1.3.1.5 Kardiale Ereignisse – 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 4.3.2.1.3.1.

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

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Metformin+Saxagliptin	Metformin +Placebo	Metformin+ DPP-4-Inhibitoren	Metformin+Sitagliptin
1	D1680C00002	•			•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Ein indirekter Vergleich ist nicht möglich, da die Publikationen (Metformin+DPP-4-Inhibitoren versus Metformin+Placebo) keine kardialen Ereignisse berichten. Es wird daher nur die direkte Vergleichsstudie (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin) dargestellt.

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Kardialen Ereignissen

Studie	Operationalisierung
D1680C00002	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 18 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse)

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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse 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
D1680C00002	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1680C00002: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kardiale Ereignisse“ in der Studie war niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Kardiale Ereignisse“ vor. In der SOC Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. 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 (Safety Analysis Set).

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 4-109: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
D1680C00002		
Nach 24 Wochen		
Metformin+Saxagliptin	403	5(1,2)
Metformin+Sitagliptin	398	7 (1,8)
OR [95%-KI]		0,71 [0,23;2,20]

Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen hat dieser Endpunkt nur eine geringe Aussagekraft. Zur Interpretation der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wird deshalb in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich eine von AZ/BMS durchgeführte Meta-Analyse herangezogen, welche das Ziel hatte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen.

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.*

Ein indirekter Vergleich kann nicht durchgeführt werden, da die Publikation keine kardialen Ereignisse berichten.

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.

Es wird nur für die direkt vergleichende Studie D1680C00002 Subgruppen nach Alter und Geschlecht dargestellt (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2012b). Da nur eine Studie hierfür zur Verfügung steht, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Weitere Subgruppenanalysen auf Basis der indirekten Vergleiche können nicht vorgelegt werden, da keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen.

4.3.2.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sitagliptin			
<65 Jahre	288	-0,39	0,047	274	-0,61	0,048	0,22 (0,067) [0,09;0,35]
≥65 Jahre	111	-0,50	0,076	118	-0,54	0,073	0,04 (0,105) [-0,16;0,25]
Interaktionstest**							p=0,1560

*adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler; **basiert auf dem ANCOVA-Modell

Die Interaktionstests für die Studie D1680C00002 zeigten zum Niveau 0,2 statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Alter (p=0,1560). Nach der IQWiG Methodik ist dies als Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten zu deuten. Bei den jüngeren Patienten (<65 Jahre) wurde der HbA1c-Wert in der Metformin+Sitagliptin-Gruppe signifikant stärker gesenkt als in der Metformin+Saxagliptin-Gruppe. Bei den Patienten ab 65 Jahren ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Bei der zusätzlichen Operationalisierung (Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit) zeigte sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
<65	289	13 (4,5)	277	4 (1,4)	3,21 [1,04;9,98]
≥65	111	1 (0,9)	118	0 (0,0)	3,22 [0,13;79,81]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=1,00

*Eigene Berechnung

4.3.2.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE			Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE			Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin			Metformin+Sitagliptin			
Männlich	189	-0,35	0,058	200	-0,57	0,056	0,21 (0,081) [0,05;0,37]
Weiblich	210	-0,48	0,055	192	-0,62	0,057	0,13 (0,080) [-0,02;0,29]
Interaktionstest**							p=0,4798

*adjustierter Mittelwert (Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler; **basiert auf dem ANCOVA-Modell

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
Männlich	189	11 (5,8)	201	4 (2,0)	3,04 [0,95;9,73]
Weiblich	211	3 (1,4)	194	0 (0,0)	6,53 [0,34;127,23]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=0,64

*Eigene Berechnung

In der Studie D1680C00002 ergab der Interaktionstest auf der Basis der Kovarianzanalyse keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

4.3.2.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
<65	292	8 (2,7)	278	9 (3,2)	0,84 [0,32;2,21]
≥65	111	5 (4,5)	120	2 (1,7)	2,78 [0,53;14,65]
Interaktionstest*					I ² =32,4%; p=0,22

*Eigene Berechnung

Anhand des Ergebnisses der Subgruppenanalyse (Interaktionstest: $p=0,22/I^2=32,4\%$) für den Endpunkt „Patientenberichtete Hypoglykämie“ lässt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter feststellen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sulfonylharnstoff	
<65	292 0 (0,0)	278 0 (0,0)	Nicht berechenbar
≥65	110 0 (0,0)	120 0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest*			Nicht berechenbar

Es wurden keine bestätigten Hypoglykämien beobachtet.

4.3.2.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin + Sitagliptin	
Männlich	190 3 (1,6)	202 2 (1,0)	1,60 [0,27;9,71]
Weiblich	213 10 (4,7)	196 9 (4,6)	1,02 [0,41;2,57]
Interaktionstest*			$I^2=0\%$.; $p=0,66$

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin + Sitagliptin	
Männlich	190 0 (0,0)	202 0 (0,0)	Nicht berechenbar
Weiblich	213 0 (0,0)	196 0 (0,0)	Nicht berechenbar
Interaktionstest*			Nicht berechenbar

Es gab weder bei den Frauen noch bei den Männern ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko in einer der beiden Behandlungsarmen. Bestätigte Hypoglykämien gab es in beiden Gruppen keine.

4.3.2.1.3.2.5 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien stratifiziert nach Alter

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
HbA1c < 6,5%					
<65	289	60 (20,8)	277	71 (25,6)	0,76 [0,51;1,12]
≥65	111	22 (19,8)	118	25 (21,2)	0,92 [0,48;1,75]
Interaktionstest*					I ² =0%, p=0,62
HbA1c < 7% - exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline					
<65	215	60 (27,9)	215	80 (37,2)	0,65 [0,44;0,98]
≥65	79	34 (43,0)	84	31 (36,9)	1,29 [0,69;2,42]
Interaktionstest*					I ² =69%; p=0,07

*Eigene Berechnung

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (I²=69%; p=0,07) durch das Alter der Patienten im Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien. Jedoch gab es in keiner der beiden Altersgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Erreichung des Therapieziels zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin.

4.3.2.1.3.2.6 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (HbA1c < 6,5% / 7%) ohne Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
HbA1c < 6,5%					
Männlich	189	40 (21,2)	201	51(25,4)	0,79 [0,49;1,27]
Weiblich	211	42 (19,9)	194	45 (23,2)	0,82 [0,51;1,32]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=0,90
HbA1c < 7% - exklusive Patienten mit HbA1c < 7% zu Baseline					
Männlich	141	47 (33,3)	151	59(39,1)	0,78 [0,48;1,26]
Weiblich	153	47 (30,7)	148	52 (35,1)	0,82 [0,51;1,32]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=0,89

*Eigene Berechnung

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin durch den Faktor Alter in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien. Auch gab es in keiner der beiden Altersgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Erreichung des Therapieziels zwischen Metformin+ Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin.

4.3.2.1.3.2.7 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Alter

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE	Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE	Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sitagliptin	
<65 Jahre	289 -0,39 0,144	275 -0,39 0,147	0,00 (0,206) [-0,40;0,40]
≥65 Jahre	111 -0,48 0,233	118 -0,58 0,225	0,09 (0,323) [-0,54;0,73]
Interaktionstest**			p=0,8113

*adjustierter Mittelwert (Änderung des Gewichts (in kg) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler; **basiert auf dem ANCOVA-Modell

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Modifikation des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin durch den Faktor Alter. Auch gab es in keiner der beiden Altersgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Gewichtsabnahme zwischen Metformin+ Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin).

4.3.2.1.3.2.8 Gewichtsveränderung, stratifiziert nach dem Geschlecht

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / Mittelwert* / SE	Vergleichstherapie N / Mittelwert* / SE	Unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin	Metformin+Sitagliptin	
Männlich	189 -0,31 0,181	201 -0,11 0,174	-0,21 (0,247) [-0,69;0,28]
Weiblich	211 -0,51 0,171	192 -0,80 0,178	0,30 (0,243) [-0,18;0,77]
Interaktionstest**			p=0,1474

*adjustierter Mittelwert (Änderung des Gewichts (in kg) im Vergleich zum Ausgangswert), SE: Standardfehler; **basiert auf dem ANCOVA-Modell

Der Interaktionstest (ANCOVA-Modell) für die Studie D1680C00002 zeigte zum Niveau 0,2 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Jedoch unterschieden sich weder bei Frauen noch bei Männern die Behandlungseffekte auf das Gewicht (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin) signifikant, so dass diese Interaktion nicht fazitrelevant ist.

4.3.2.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00002[§]				
<65				
Metformin+Saxagliptin	292	144 (49,3)	3 (1,0)	5 (1,7)
Metformin+Sitagliptin	278	133 (47,8)	4 (1,4)	6 (2,2)
OR [95%-KI]		1,06 [0,76;1,47]	0,71[0,16;3,21]	0,79 [0,24;2,62]
≥65				
Metformin+Saxagliptin	111	46 (41,4)	4 (3,6)	4 (3,6)
Metformin+Sitagliptin	120	55 (45,8)	1 (0,8)	3 (2,5)
OR [95%-KI]		0,84 [0,50;1,41]	4,45 [0,49;40,42]	1,46 [0,32;6,66]
Interaktionstest*		I ² =0%; p=0,45	I ² =45%; p=0,18	I ² =0%; p=0,53

[§]Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen *Eigene Berechnung

Es lässt sich keine Modifizierung des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff durch Alter für unerwünschten Ereignissen feststellen mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die beobachtete Interaktion beim Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kann wegen der geringen absoluten Zahl an Ereignissen als nicht relevant eingestuft werden.

4.3.2.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
D1680C00002[§]				
Männlich				
Metformin+Saxagliptin	190	90 (47,4)	1 (0,5)	4 (2,1)
Metformin+Sitagliptin	202	91 (45,0)	1 (0,5)	3 (1,5)
OR [95%-KI]		1,10 [0,74;1,63]	1,06 [0,07;17,12]	1,43 [0,32;6,46]
Weiblich				
Metformin+Saxagliptin	213	100 (46,9)	6 (2,8)	5 (2,3)
Metformin+Sitagliptin	196	97 (49,5)	4 (2,0)	6 (3,1)
OR [95%-KI]		0,90 [0,61;1,33]	1,39 [0,39;5,01]	0,76 [0,23;2,53]
Interaktionstest*		I ² =0%; p=0,49	I ² =0%; p=0,86	I ² =0%, p=0,52

[§]Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen *Eigene Berechnung

Es lässt sich keine Modifizierung des Behandlungseffektes von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin durch das Geschlecht in Bezug auf der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse feststellen. Bei keinem der betrachteten Endpunkte und weder bei Männern noch bei Frauen unterschieden sich Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin.

4.3.2.1.3.2.11 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
<65	292	3 (1,0)	278	4 (1,4)	0,71 [0,16;3,21]
≥65	111	2 (1,8)	120	3 (2,5)	0,72 [0,12;4,36]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=1,00

*Eigene Berechnung

4.3.2.1.3.2.12 Kardiale Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
D1680C00002	Metformin+Saxagliptin		Metformin + Sitagliptin		
Männlich	190	3 (1,6)	202	3 (1,5)	1,06 [0,21;5,34]
Weiblich	213	2 (0,9)	196	4 (2,0)	0,45 [0,08;2,51]
Interaktionstest*					I ² =0%; p=0,48

*Eigene Berechnung

Anhand des Ergebnisses der Subgruppenanalyse der Studie D1680C00002 für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ lässt sich kein Hinweis für eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter oder Geschlecht feststellen. In keiner der betrachteten Gruppen unterschieden sich Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin.

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-126: 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 4-127: 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 4-128: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

Über die Informationen aus relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Abschnitt 4.3.1) hinausgehend sollen in den folgenden Abschnitten unterstützende Informationen aus weiteren Studien herangezogen werden.

Eine detaillierte Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen ist in Abschnitt 4.5.2 dargelegt.

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*

Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ stellen langfristige patientenrelevante Endpunkte dar. Das Auftreten von kardialen Ereignissen wurde zwar in den einzelnen RCT von BMS/AZ untersucht, diese haben jedoch aufgrund der zum Teil relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardialen Ereignissen eine geringe Aussagekraft.

Um das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen, wurde von BMS/AZ eine gepoolte

Analyse (systematischer Review) mit dem Arzneimittel Saxagliptin) initiiert. Es wurden die Daten aus acht RCT gepoolt und in einer Meta-Analyse gegenübergestellt. Zwei der acht Studien wurden mit Metformin+Saxagliptin durchgeführt (Studie CV181014 und Studie CV181039).

Dem sollen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber gestellt werden. Wie auch für Saxagliptin wurden zur Bewertung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität systematische Reviews, welche eine Meta-Analyse enthalten, verwendet.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Frederich et al. 2010	Nein	abgeschlossen	Dauer der einzelnen Studien: 16-102 Wochen	Saxagliptin 2,5 mg n=937 Saxagliptin 5 mg n=1269 Saxagliptin 10 mg n=1000 Saxagliptin gesamt: n=3356* Kontrollgruppe: gesamt: n=1251

**alle Patienten, (alle Saxagliptin-Dosierungen, auch 20, 40 oder 100 mg); 4 Studien mit Saxagliptin-Monotherapie, 2 Add-on Kombinationstherapien mit Metformin, 1 Add-on Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und 1 Add-on Kombinationstherapie mit Add-on Thiazolidindione)

Der Informationsstand für den Status der angegebenen Studien bezieht sich auf den 21.01.2013.

Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die weiteren Untersuchungen herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Publikation der gepoolten Analyse bzw. des systematischen Reviews von Frederich 2010 (Frederich et al., 2010) wurde in der in Abschnitt 4.3.1.1.2 Abschnitt durchgeführten systematischen Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Da diese Analyse die in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllte (Hauptgründe: keine RCT, Intervention ist nicht ausschließlich Metformin+Saxagliptin)

wurde sie in Abschnitt 4.3.1.1.2 innerhalb des Titel- und Abstract-Screenings aus dem Studienpool ausgeschlossen.

Aus den in Abschnitt 4.5.2 genannten Gründen (Nachweis der kardio- und zerebrovaskulären Sicherheit von Saxagliptin) soll diese gepoolte Analyse jedoch trotzdem als weitere Untersuchung dargestellt werden.

Unter der Fragestellung "Identifikation von systematischen Reviews zu den Endpunkten „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wurde für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine gemeinsame systematische Literaturrecherche in den gängigen Datenbanken durchgeführt. Die Methodik entspricht der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen und die ausführliche Suchstrategie für jede Datenbank ist in Anhang 4-A hinterlegt. Mit dieser Recherche sollte zum einen überprüft werden, ob es weitere systematische-Reviews mit dem zu bewertenden Arzneimittel Saxagliptin gibt und zum anderen sollten systematische Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden, um bei geeigneter Datenlage einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden dahingehend modifiziert, dass als Studientyp auch systematische Reviews eingeschlossen wurden und als Intervention auch die Behandlung mit Saxagliptin bzw. Sulfonylharnstoffen unabhängig von einer Einnahme von begleitenden Antidiabetika in Betracht kam. Die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden getrennt voneinander selektiert. Wenn aus dem Titel und Abstract nicht eindeutig hervorging, ob es sich um einen narrativen oder systematischen Review handelt, die Publikation jedoch alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, wurden die Kriterien im Volltext überprüft. Handelte es sich um einen narrativen Review, wurde die Publikation ausgeschlossen, da diese keinen Daten enthalten, die einen indirekten Vergleich mit der Publikation von Frederich et al. ermöglichen. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Personen nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 08.02.2013 für das zu bewertende Arzneimittel erzielte insgesamt 413 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=47) wurden die verbleibenden 366 Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 353 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 13 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 12 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgrund 1: Narrativer Review, Ausschlussgrund 2: Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der Publikation von Frederich 2010,

Ausschlussgrund 3: keine Daten zu Saxagliptin bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, Ausschlussgrund 4: Verwendbare Daten liegen nur für Vildagliptin und Sitagliptin vor, Ausschlussgrund 5: in chinesischer Sprache). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine relevante Publikation, welche der Publikation der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten gepoolten Analyse (Frederich et al., 2010) entspricht.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 08.02.2013 für die zweckmäßige Vergleichstherapie erzielte insgesamt 3541 Treffer. Nach automatisierten und händischen Ausschluss der Duplikate (n=243) wurden die verbleibenden 3298 Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 3267 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 31 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 29 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Ausschlussgründe: Narrativer Review, keine verwendbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen, Review vergleicht Sulfonylharnstoffe gegen andere Sulfonylharnstoffe, keine Meta-Analyse). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei relevante Publikationen (Rao et al., 2008; Selvin et al., 2008).

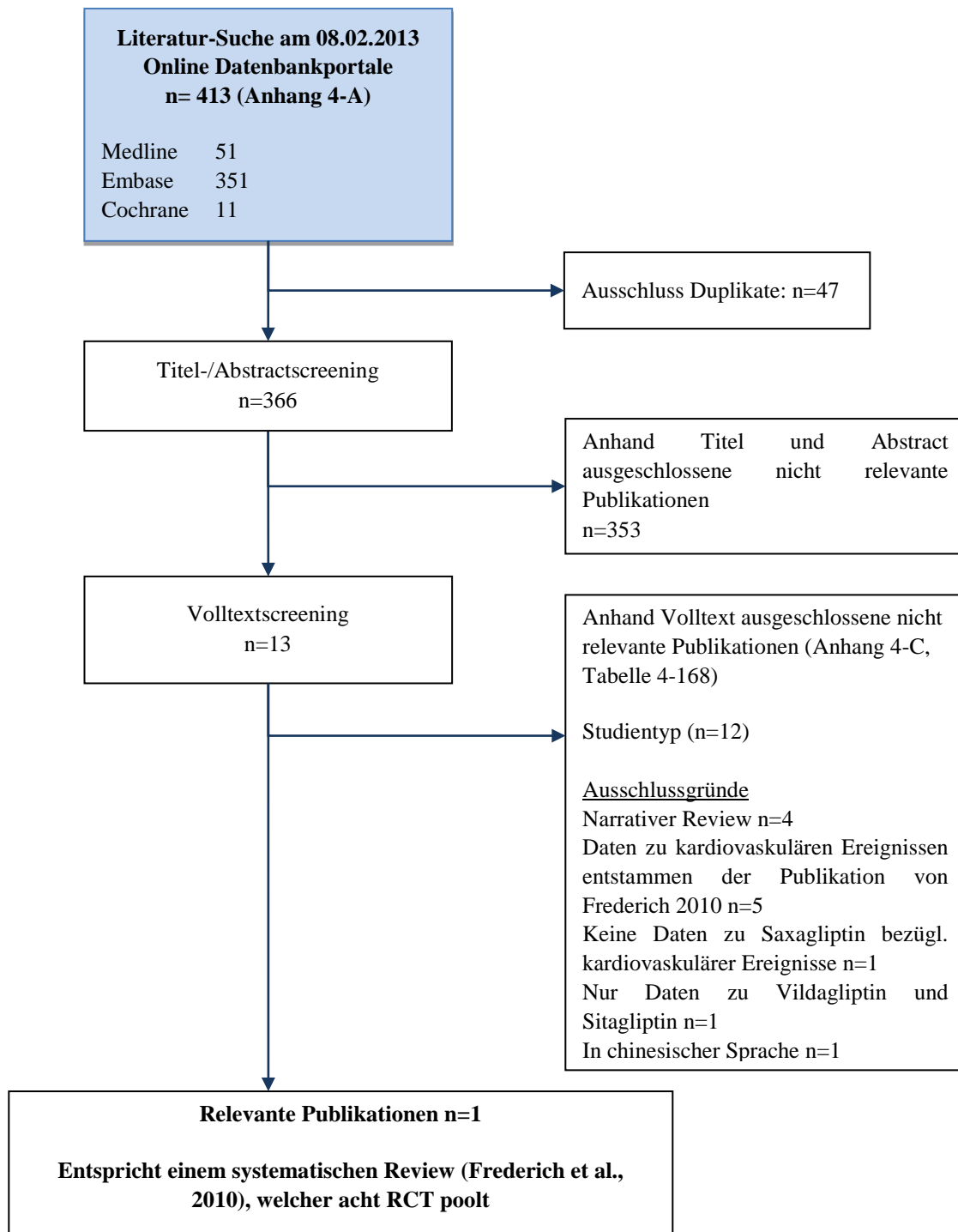


Abbildung 50: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit dem zu bewertenden Arzneimittel

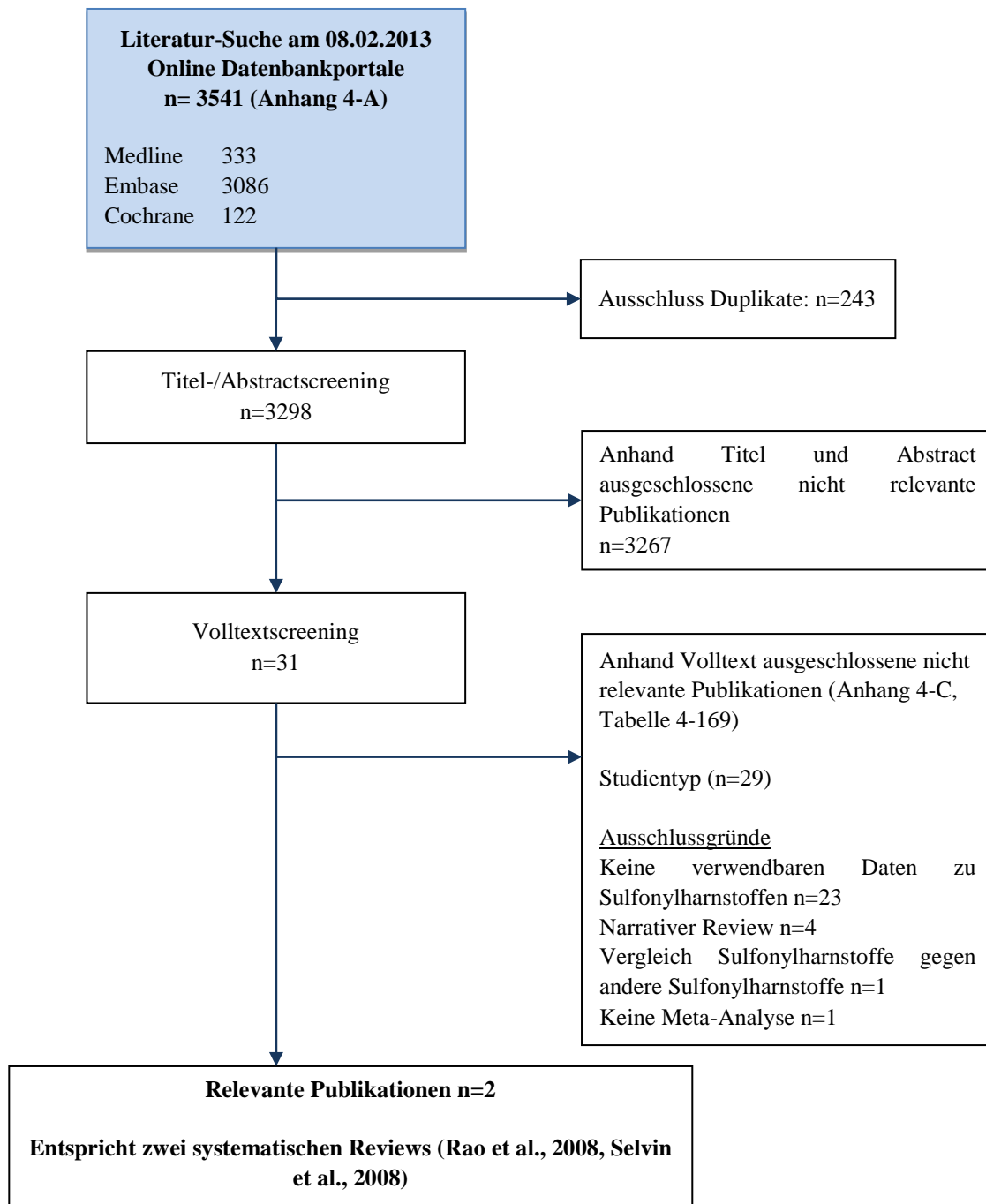


Abbildung 51: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach systematischen Reviews mit zerebralen und kardialen Endpunkten und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Eine Studienregistersuche nach systematischen Reviews ist nicht möglich.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Der aus den Abschnitten 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3 resultierender Studienpool ist in Tabelle 4-131 dargestellt.

Tabelle 4-131: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Zulassungsstudie 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])
Frederich et al., 2010	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja (Frederich et al., 2010)
Selvin et al., 2008	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (Selvin et al., 2008)
Rao et al., 2008	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (Rao et al., 2008)

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.

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.2.1 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 4-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Frederich et al., 2012	Systematischer Review (gepoolte Analyse) aus 8 RCT	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 8 RCT, aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin	Saxagliptin 2,5 mg n=937 Saxagliptin 5 mg n=1269 Saxagliptin 10 mg n=1000 Saxagliptin gesamt: n=3356* Kontrollgruppe: n=1251	Post-hoc Analyse (gepoolte Analyse) Dauer der einzelnen Studien: 16 – 102 Wochen	Post-hoc Analyse (Datenbank-recherche)	Primäre und weitere patientenrelevante Endpunkte: Kardiale und zerebrale Morbidität und Mortalität Gesamtmortalität
Selvin et al., 2008	Systematischer Review	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 40 RCT	Untersucht den Einfluss verschiedener oraler Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation, Biguanide, Glitazone, Glinide) und Placebo als Mono- oder Kombinationstherapie**	Systematischer Review Dauer der einzelnen Studie: mind. 3 Monate	Gesucht wurden alle Studien bis Januar 2006	Primäre und weitere patientenrelevante Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
Rao et al., 2008	Meta-Analyse aus 9 Beobachtungsstudien	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Vergleiche von der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoffe und Metformin versus eine Kontrollgruppe	Meta-Analyse	Gesucht wurden Studien von Januar 2006 bis Juli 2007	Primäre und weitere patientenrelevante Endpunkte: Kardiovaskuläre Mortalität Gesamtmortalität

. *Alle Patienten, die Saxagliptin in verschiedenen Dosierungen bekommen haben (auch 20, 40 oder 100 mg, 4 Studien mit Saxa-Monotherapie, 2 Add-on Metformin, 1 Add-on Sulfonylharnstoff und 1 Add-on Thiazolidindione) ** In der folgenden Ergebnisdarstellung werden nur die Studien betrachtet, die Sulfonylharnstoffe (+ Metformin) gegen andere Komparatoren vergleichen (5 RCT). Studien, die Sulfonylharnstoffe gegen andere Sulfonylharnstoffe vergleichen werden ausgeschlossen.

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Saxagliptin	Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
Vergleichstherapie nicht spezifiziert			
Frederich et al., 2010	Saxagliptin in verschiedenen Dosierungen (2,5, 5, 10, 20, 40, 100 mg) als Monotherapie und verschiedenen Kombinationen (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone)	Placebo+Diät, Metformin+Placebo, hochtitriertes Glibenclamid, Placebo+Pioglitazon/Rosiglitazon, Metformin+Diät	Da es sich um eine gepoolte Analyse aus acht Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.
Selvin et al., 2008	Sulfonylharnstoffe	Biguanide, Glitazone Glinide oder Placebo	Da es sich um einen systematischen Review aus mehreren Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.
Rao et al., 2008	Sulfonylharnstoffe+Metformin	Diät, Metformin,	Da es sich um einen systematischen Review aus mehreren Studien handelt, können hier keine Angaben gemacht werden.

Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median [IQR]	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
Frederich et al. 2010					
Saxagliptin	3356	54 [47,0;61,0]	51 / 49	30,4 (4,9)	n.b.
Komparator	1251	55 [47,0;61,0]	50 / 50	30,3 (4,9)	n.b.
Selvin et al., 2008	n.b.	Range: [52;69]	n.b.	n.b.	n.b.
Rao et al., 2008	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

IQR: Interquartil-Range; n.b.: nicht berichtet

Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
Frederich et al., 2010				
Saxagliptin	3356	8,5 (1,3)	3,8 (4,8)	n.b.
Komparator	1251	8,4 (1,2)	4,1 (5,0)	n.b.
Selvin et al., 2008	n.b.	Range; [6,2;10,2]	n.b.	n.b.
Rao et al., 2008	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

n.b.: nicht berichtet

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

Frederich et al., 2010: Die Daten von acht RCT wurden gepoolt, um die kardiovaskuläre Sicherheit von Patienten, die Saxagliptin als Monotherapie oder zusammen mit einem anderen OAD zur Behandlung von Diabetes Typ 2 bekommen haben, zu analysieren. Diese gepoolte Analyse bezieht 4607 Patienten ein, darunter 3356 Patienten, die mit 2,5 – 100 mg/Tag Saxagliptin behandelt wurden, und 1251 Patienten, die mit einem Komparator (Placebo, Metformin oder auftitriertem Glibenclamid) behandelt wurden. Das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei 54 / 55 Jahren, der Anteil an Frauen (51%/50%), der BMI (30,4 kg/m²/30,3 kg/m²) sowie der Baseline HbA1c-Wert (8,5%/8,4%) und die Diabetesdauer war in den Gruppen ähnlich. In der Saxagliptin-Gruppe hatten 81% und in der Komparator-Gruppe 83% mindestens einen Risikofaktor für ein kardiovasläres Ereignis (wie Bluthochdruck, Raucher, familiäre Disposition). Die mittlere Beobachtungszeit betrug in der Saxagliptin-Gruppe 1,12 und in der Komparator-Gruppe 1,03 Jahre.

Selvin et al., 2008: Systematischer Review, der das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern, die mit einem OAD behandelt wurden, einschätzt. Es wurden 40 kontrollierte Studien eingeschlossen, die kardiovaskuläre Ereignisse berichteten. Die Mehrzahl der Studien wurde in den USA und in Großbritannien durchgeführt. Das Alter der Patienten in den Studien lag zwischen 52 und 69 Jahren, der HbA1c-Ausgangswert umfasste die Werte 6,2 bis 10,2%. 70% der Studien dauerten nicht länger als ein Jahr. Die längste Studie hatte eine mittlere Dauer von 10,7 Jahren (UKPDS) mit 4000 Teilnehmern.

Rao et al., 2008: Meta-Analyse von Beobachtungsstudien, die die kardiovaskuläre Mortalität beziehungsweise die Gesamtmortalität von Typ-2-Diabetikern, die mit einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffe+Metformin behandelt werden, beschreibt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-136: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die folgenden gepoolten Analysen bzw. systematischen Reviews kann Tabelle 4-136 nicht ausgefüllt werden. Analog hierzu ist auch die Bearbeitung von Anhang 4-G für systematische Reviews nicht möglich. Es werden aber anhand der beschriebenen Methodik und Vorgehensweise eine Bewertung der Publikationen vorgenommen.

Frederich et al., 2010: Diese Analyse poolt acht RCT aus dem Zulassungs-Studienprogramm von Saxagliptin und gilt damit als Evidenz mit hoher Beweissicherheit. Die Initiierung der Analyse der Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ erfolgte nach der Phase II z.Zt. als die Phase III Studien -011 und -014 deren 24 Wochen Daten berichteten. Von Sponsor wurden MedDRA preferred terms als „kardiovaskuläre (CV) Ereignisse“ vordefiniert. Sämtliche Endpunkte, darunter auch die kardiovaskulären Ereignisse, wurden innerhalb der einzelnen Studien systematisch identifiziert (durch die übliche Prozedur der Erhebung der unerwünschten Ereignisse MedDRA 11.0). Retrospektiv wurden zusätzlich - verblindet von einem unabhängigen clinical event committee (CEC) - alle potenziellen „CV Ereignisse“ gesichtet und beurteilt.

Selvin et al., 2008: Dieser Artikel fasst kontrollierte Studien in einem systematischen Review zusammen. In den meisten Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) erhoben mit Ausnahme zweier Studien (UKPDS und PROactice-Studie), die die kardiovaskulären Endpunkte als primären oder sekundären Endpunkt hatten.

Rao et al., 2008: Dieser Artikel fasst neun Beobachtungsstudien, die den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Mortalität untersuchen, in einem systematischen Review zusammen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse aus Frederich 2010

4.3.2.3.3.1.1 Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse - 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 4-137: Operationalisierung von „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den acht RCT, die mindestens ein kardio-/zerebrovaskuläres Ereignis hatten; Preferred Terms von MedDRA wurden benutzt, um die kardio-/zerebrovaskulären Ereignisse (wie koronare Revaskularisierungen, Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Ischämie) aus den Studien zu identifizieren (Acute cardiovascular events - ACE)
Selvin et al., 2008	Aus den 40 Publikationen können fünf identifiziert werden, die Sulfonylharnstoffe gegen einen anderen Komparator vergleichen. Bei 4 Studien wurden die Anzahl der Patienten die kardiovaskulären Ereignisse hatten im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen erhoben. Eine Studie (UKPDS) hatte die Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen als Endpunkt.

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.

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig ¹	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al. 2008	Unklar ²	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

¹bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

²gepoolte Analyse aus kontrollierten Studien (keine RCT)

Frederich et al., 2010: Diese Analyse poolt acht RCT aus dem Zulassungs-Studienprogramm von Saxagliptin. Der Endpunkt wurde innerhalb der einzelnen Studien systematisch identifiziert (durch die übliche Prozedur der Erhebung der unerwünschten Ereignisse MedDRA 11.0). Retrospektiv wurden zusätzlich - verblindet von einem unabhängigen CEC -

alle potenziellen „CV Ereignisse“ gesichtet und beurteilt Daher wird für den Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

Selvin et al., 2008: Dieser systematische Review umfasst kontrollierte Studien, die Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse berichtet. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) erhoben mit Ausnahme zweier Studien (UKPDS und PROactice-Studie), die die kardiovaskulären Endpunkte als primären oder sekundären Endpunkt hatten. Aber da nur der systematischen Reviews zur Verfügung steht, kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N / n (%)	Komparator N / n (%)	Hazard Ratio (HR) OR [95%-KI]
Frederich et al., 2010	3356 38 (1,1)	1251 23 (1,8)	0,59 [0,35; 1,00] 0,61 [0,36;1,03]

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff	Komparator	OR [95%-KI]
Selvin et al., 2008	Gesamt: 2795		0,89 [0,71;1,11]

n.b: nicht berichtet

In der Analyse von Frederich et al. wurden kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse bei 61 Patienten beobachtet, 38 (1,1%) Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 23 (1,8%) in der Komparator-Gruppe.

Das HR für kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse (ACE) liegt bei 0,59 (95%-KI: [0,35;1,00]), allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

In der Analyse von Selvin et. al 2008 werden gepoolte OR von den fünf geeigneten Studien für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ angegeben. Es wurden Sulfonylharnstoffe gegen irgendeinen Komparator in diese Analyse miteingeschlossen. Genaue Ergebnisse (Anzahl der Ereignisse in jeder Gruppe) wurden in dem systematischen Review nicht explizit angegeben und können somit nicht dargestellt werden. Das OR [95%-KI] (0,89 [0,71;1,11]) ist nicht signifikant.

Tabelle 4-141: Indirekter Vergleich für Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoffe vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoffe
0,61 [0,36;1,03]	0,89 [0,71;1,11]	0,68 [0,38; 1,21]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“ war nicht statistisch signifikant.

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

4.3.2.3.3.1.2 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse - 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 4-142: Operationalisierung von Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den acht RCTs, die mindestens ein schwerwiegendes kardiovaskuläres (major adverse cardiovascular events - MACE) Ereignis hatten; - Preferred Terms von MedDRA wurden benutzt, um die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse (Tod, myokardialer Infarkt und Schlaganfall) aus den Studien zu identifizieren - von einem unabhängigen Komitee (CEC) identifizierte schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (CEC))

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.

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig ¹	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

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.

Tabelle 4-144 stellt die Anzahl der Patienten mit einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis in den acht RCT gemäß Preferred Terms und identifiziert von einem unabhängigen Komitee (CEC) dar.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N / n (%)		Komparator N / n (%)		Hazard Ratio (HR) KI
Frederich et al., 2010:					
Aus den Studien direkt berichtet	3356	23 (0,7)	1251	18 (1,4)	0,44 [0,24;0,82]
Vom CEC identifiziert	3356	22 (0,7)	1251	18 (1,4)	0,43 [0,23;0,80]

CEC: Clinical events committee

Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE) ist unabhängig davon, ob das Ereignis gemäß Preferred Term oder dem CEC identifiziert wurde bis auf ein Ereignis in der Saxagliptin-Gruppe gleich, In der Saxagliptin-Gruppe erlitten 0,7% der Patienten ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis, in der Komparator-Gruppe waren es 1,4% der Patienten.

Das Hazard Ratio eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (MACE) identifiziert aus den Studien liegt bei 0,44 (Konfidenzintervall:[0,24;0,82]), d. h. eine Risikoverringerung um 66%, falls mit Saxagliptin anstatt mit einem Komparator behandelt wird. Das Hazard Ratio eines solchen Ereignisses durch das CEC identifiziert liegt bei 0,43 (Konfidenzintervall: [0,23;0,80]; Cox-Hazard-Ratio). Damit liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Saxagliptin vor.

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

4.3.2.3.3.1.3 Kardiovaskulärer Tod - 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 4-145: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der Patienten aus den acht RCTs, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstorben sind; -aus den RCT identifizierte kardiovaskuläre Todesfälle -von einem unabhängigen Komitee (CEC) identifizierte kardiovaskuläre Todesfälle
Selvin et al., 2008	Kann allein anhand der Publikation nicht angegeben werden.
Rao et al., 2008	Kann allein anhand der Publikation nicht angegeben werden.

CEC: Clinical events committee

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.

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig ¹	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al., 2008	Unklar ²	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar
Rao et al., 2008	Hoch	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

¹bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

²gepoolte Analyse aus kontrollierten Studien (keine RCT)

Dadurch, dass es sich um systematische Reviews handelt kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle in den acht RCT war mit denen, die das CEC identifiziert hatte, identisch. Diese Anzahl wird in Tabelle 4-147 dargestellt.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N / n (%)	Komparator N / n (%)	Relatives Risiko (Cox RR) KI Odds Ratio [95%-KI]
Frederich et al., 2010	3356 7 (0,2)	1251 10 (0,8)	0,24 [0,09;0,63] 0,26 [0,10;0,68]

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff N / n (%)	Komparator N / n (%)	Odd Ratio KI
Selvin et al., 2008	Gesamt: 3466		0,92[0,68;1,26]
Rao et al., 2008	Bei der Extraktion der Ergebnisse fielen Diskepanzen zwischen den berechneten Effektschätzer und den berichteten Ereignis- und Patientenzahlen auf. Aufgrund dessen wird diese Studie hier nicht weiter berücksichtigt.		

Die Anteil der Patienten, die an einem kardiovaskulären Ereignis gestorben sind, war 0,2% der Patienten in der Saxagliptin- und 0,8% der Patienten in der Komparator-Gruppe. Sowohl das RR als auch das OR zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Saxagliptin. Lediglich 2 (0,2%) von 1269 Patienten, die mit der der Saxagliptin-5 mg-Dosis behandelt wurden, verstarben aus kardiovaskulären Gründen.

Genauere Ergebnisse (Anzahl der Ereignisse in jeder Gruppe) werden in dem systematischen Review von Selvin et al. nicht explizit angegeben und können somit nicht dargestellt werden. Das OR [95%-KI] (0,92 [0,68;1,26]) ist nicht signifikant.

Tabelle 4-149: Indirekter Vergleich für Kardiovaskulärer Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoff vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff
0,26 [0,10;0,68]	0,92[0,68;1,26]	0,28 [0,10;0,77]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ist statistisch signifikant. Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung aus kardiovaskulären Gründen verstarben als unter der Sulfonylharnstoff-Behandlung. Allerdings ist das Ergebnis aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

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

4.3.2.3.3.1.4 Gesamtmortalität - 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 4-150: Operationalisierung von Tod (alle Ursachen)

Studie	Operationalisierung
Frederich et al., 2010	Anzahl der verstorbenen Patienten aus acht RCT.
Selvin et al., 2008	Anzahl der verstorbenen Patienten aus sechs relevanten Studien.
Rao et al., 2008	Anzahl der verstorbenen Patienten aus fünf relevanten Studien.

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.

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Frederich et al., 2010	Niedrig ¹	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Selvin et al., 2008	Unklar	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar
Rao et al., 2008	Hoch	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben	Nicht beurteilbar

¹bei einer gepoolten Analyse aus 8 RCT kann von einem niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

Dadurch, dass es sich um systematische Reviews handelt kann das Verzerrungspotential nicht vollständig bewertet werden.

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.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Saxagliptin N / n (%)	Komparator N / n (%)	Relatives Risiko (Cox RR) KI OR [95%KI]
Frederich et al., 2010	3356 10 (0,3)	1251 12 (1,0)	0,29 [0,12;0,67] 0,31 [0,13;0,72]

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Sulfonylharnstoff N / n (%)	Komparator N / n (%)	Odds Ratio KI
Selvin et al., 2008	Gesamt: 4255		0,90 [0,70;1,15]
Rao et al., 2008	Bei der Extraktion der Ergebnisse fielen Diskrepanzen zwischen den berechneten Effektschätzer und den berichteten Ereignis- und Patientenzahlen auf. Aufgrund dessen wird diese Studie hier nicht weiter berücksichtigt.		

Lediglich zehn (0,3%) Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, sind während der Durchführung der acht Studien verstorben; dagegen sind zwölf (1,0%) Patienten in der Komparator-Gruppe verstorben. Beide Effektschätzer zeigen einen signifikanten Vorteil von Saxagliptin.

Tabelle 4-154: Indirekter Vergleich für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Komparator	OR [95%-KI] Sulfonylharnstoff vs. Komparator	Indirekter Vergleich OR [95%-KI] Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff
0,31 [0,13;0,72]	0,90 [0,70;1,15]	0,34 [0,14;0,83]

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus den beiden Studien Frederich et al. und Selvin et al. für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist statistisch signifikant. Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Sulfonylharnstoff-Behandlung. Allerdings ist das Ergebnis aufgrund hohen Verzerrungspotenzials nur als hypothesengenerierend zu verstehen.

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.

Es konnten keine Subgruppenanalysen auf Basis weiterer Untersuchungen vorgelegt werden, da keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen.

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.

Ergebnisse aus dem direkten bzw. indirekten Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie, den DPP-4-Inhibitoren (Abschnitt 4.3.2.1)

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Der direkte Vergleich der Studie D1680C00002 ergab eine geringere Blutzuckerkontrolle (HbA1c) nach 18-wöchiger Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sitagliptin (MWD [95%-KI]: 0,17% [0,06;0,28]). In beiden Studienarmen wurde der HbA1c-Wert jedoch reduziert (Metformin+Saxagliptin: -0,42%, Metformin+Sitagliptin: -0,59%). Zudem lag das Konfidenzintervall vollständig unterhalb der im Studienprotokoll definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30%. Beim indirekten Vergleich der placebokontrollierten Studien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Saxagliptin und Sitagliptin.

Der indirekte Vergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Blutzuckerkontrolle (HbA1c nach 24-wöchiger Behandlung) zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren. Beide Therapien senkten den HbA1c-Wert nach 24 Wochen (Metformin+Saxagliptin: -0,61%, Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren: -0,74% jeweils gegenüber Placebo). Der Mittelwertunterschied [95%-KI] zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen betrug 0,13% [-0,29;0,55] und war somit nicht signifikant.

Hypoglykämien

In der direkt vergleichenden Studie D1680C00002 war der Anteil an patientenberichteten Hypoglykämien für die beiden Behandlungsgruppen Metformin+Saxagliptin bzw. Metformin+Sitagliptin ähnlich (3,2% vs. 2,8% nach 24 Wochen). Der Behandlungseffekt war daher nicht statistisch signifikant (OR: 1,17 [0,52;2,65]). Bestätigte Hypoglykämien, d.h. solche bei denen ein Blutzuckerwert unter 50 mg/dL nachgewiesen wurde, wurden sowohl

unter Metformin+Saxagliptin, als auch unter Metformin+Sitagliptin während der 24 Wochen nicht beobachtet. Der indirekte Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin zeigte weder für die patientenberichteten noch für die bestätigten Hypoglykämien statistisch signifikante Unterschiede.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes „Hypoglykämien“ konnten nicht alle Publikationen in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Der Endpunkt „Bestätigte Hypoglykämien“ wurde nur in der Saxagliptin-Studie CV181014 und in den Publikationen von Scott 2008, Bosi 2007, Taskinen 2011, Pan 2012 und Goodman 2009, die (DPP-4-Inhibitoren als Gruppe) berichtet. Die Publikationen konnten in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden (OR [95%-KI]: 0,51 [0,18;1,43]). Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer Behandlungsgruppe (OR [95%-KI]: 1,84 [0,05;73,11]). Hypoglykämien, die nicht weiter definiert waren, wurden in der Studie D1680C00006 und in den Publikationen von Charbonnel 2006 und Raz 2008 berichtet. Das OR [95%-KI] der Meta-Analyse der zwei Publikation betrug 0,74 [0,24;2,26]. Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zugunsten einer Behandlungsoption (OR [95%-KI]: 1,38 [0,23;8,24]). Dieses Ergebnis wird aber in Frage gestellt, da nicht sichergestellt werden kann, dass der Endpunkt in der Publikation von Carbonnel 2006 und Raz 2008 wie in der Studie D1680C00006 operationalisiert wurde.

Gemeinsame Betrachtung Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien

Der direkte Vergleich der Studie D1680C00002 ergab eine signifikant bessere, aber nicht klinisch relevante Blutzuckersenkung für Metformin+Sitagliptin gegenüber der Metformin+Saxagliptin-Gruppe, jedoch ohne signifikante Unterschiede in der Gesamtrate der patientenberichteten Hypoglykämien. Auch bei der Anzahl der Patienten mit glykämischen Response (HbA1c <6,5% bzw.<7%) ohne Hypoglykämien zeigte sich kein Vorteil bezüglich einer der beiden Behandlungsoptionen.

Der indirekte Vergleich zwischen Metformin und DPP-4-Inhibitoren als Gruppe versus Metformin+Saxagliptin zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der Blutzuckersenkung und bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

Gewichtsveränderungen

Die direkt vergleichende Studie D1680L00002 zeigte für den Endpunkt „Gewichtsveränderungen“ keinen signifikanten Unterschied. Die durchschnittliche Gewichtsreduktion nach 24 Wochen war mit Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin vergleichbar: -0,41 bzw. -0,44 kg. Der Unterschied betrug nur 0,03 kg (MWD: [95% KI]: -0,03 kg [-0,31;0,37]). Auch im indirekten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (MWD [95% KI]: -0,41 [-0,89;0,07]). Im indirekten Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin und der Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (MWD: -0,48 [-0,95;0,00]).

Unerwünschte Ereignisse

In der direkt vergleichenden Studie D1680C00002 zeigte sich, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von Metformin+Saxagliptin mit der von Metformin+Sitagliptin vergleichbar ist. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,00 [0,75;1,32], 1,39 [0,44;4,41] und 0,99 [0,39;2,51]).

Übereinstimmend dazu lässt sich im indirekten Vergleich kein größerer Schaden von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren bzw. Metformin+Sitagliptin feststellen. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (OR [95%-KI]: 1,15 [0,85;1,56], 1,93 [0,72;5,17] und 2,06 [0,63;6,67] für den indirekten Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren als Gruppe bzw. 1,09 [0,77;1,53], 1,94 [0,58;6,48] und 2,17 [0,61;7,69] für den indirekten Vergleich mit Metformin+Sitagliptin).

Kardiale Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate kardialer Ereignisse ergab die direkt vergleichende Studie (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Sitagliptin) keinen signifikanten Unterschied. Das OR [95%-KI] betrug 0 0,71 [0,23;2,20].

Ergebnisse zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität (Abschnitt 4.3.2.3)

Ergebnisse aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Frederich et al., 2010):

Die Analyse von Frederich et al. liefert Ergebnisse zum kardio- und zerebrovaskulären Sicherheitsprofil von Saxagliptin. Kardio-/zerebrovaskuläre und schwerwiegenden kardio-/zerebrovaskuläre Ereignissen aus acht RCT mit Saxagliptin wurden gepoolt ausgewertet. Dadurch erhält man Ergebnisse für eine hohe Anzahl von Patienten: 3356 Patienten wurden mit Saxagliptin behandelt und 1251 Patienten wurden mit einem Komparator (Metformin, auftitriertem Glibenclamid, Placebo) behandelt.

Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignissen war gering und es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (HR [95%-KI]: 0,59 [0,35;1,00]). Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, MACE) waren ebenfalls selten (23 [0,7%] Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 18 [1,4%] bei den mit den Komparatoren (Metformin, auftitriertem Glibenclamid, Placebo) behandelten Patienten), der Unterschied zwischen den Gruppen war aber zugunsten von Saxagliptin statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,44 [0,24;0,82]). Der Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ trat lediglich bei 7 (0,2%) der mit Saxagliptin behandelten Patienten, jedoch bei 10 (0,8%) der mit den Komparatoren behandelten Patienten auf. Das

bedeutet, dass statistisch signifikant weniger Saxagliptin-Patienten an kardiovaskulären Ursachen verstarben (Cox RR [95%-KI]: 0,24 [0,09;0,63]:

Diese Ergebnisse zeigen, dass Saxagliptin im Gegensatz zu den anderen Komparatoren (Placebo, Metformin, auftitriertem Glibenclamid) keinen kardiovaskulären Schaden bewirkt und deuten gleichzeitig für die Endpunkte „Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „Gesamtmortalität“ auf einen potenziellen Vorteil von Saxagliptin hin.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Frederich et al., 2010 mit systematischen Reviews zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Endpunkte „Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ konnte jeweils ein indirekter Vergleich zwischen der Behandlung mit Saxagliptin und den Sulfonylharnstoffen durchgeführt werden. In Bezug auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin beobachtet werden (OR [KI] 0,28 [0,10;0,77]/0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff jeweils Add-on zu mit Metformin lagen zwei relevante Studien vor (D1680C00001 und D1680L00002). Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien, welche einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glipizid bzw. Glibenclamid) beinhalten.. Das Alter der eingeschlossenen Patienten unterscheidet sich in beiden Studien (Studie D1680C00002 nur schloß nur über 65 Jährige Patienten ein, wohingegen D1680C00001 alle Patienten ab 18 Jahren einschloss). Eine Meta-Analyse der beiden Studien lies sich ohne weiteres durchführen, da Studie D1680C00001 keine Interaktion bezüglich des Alters (<65/≥65 Jahre) aufweist. Die Metaanalyse entspricht der Evidenzstufe Ia.

Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen von Metformin+Saxagliptin im

Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff anhand zweier randomisierten Head-to-Head-Studie eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle, dass die Meta-Analysen der beiden Studie statistisch signifikante Ergebnisse ergeben, Aussagen gemacht werden, die als Belege zu werten sind.

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. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten in der Verlängerungsphase ansteigt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde zusätzlich überprüft, ob aufgrund des Verwendens eines aktuell in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoffs in einer multinationalen, multizentrischen Studie (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid) eine Minderung der Aussagekraft der Nachweise wahrscheinlich ist. Eine systematische Literaturrecherche nach Studien, die den Nutzen von Glipizid gegenüber den in Deutschland gebräuchlichen Sulfonylharnstoff Glibenclamid vergleichen, und eine Zusammenfassung der Resultate ergab keinen Hinweis dafür, dass die Verwendung von Glipizid als Sulfonylharnstoff den Vergleich verzerrt, insbesondere nicht zugunsten von Saxagliptin (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Die Ergebnisse der Studie D1680C0001 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid) sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie D1680L0002 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glimepirid) was ebenfalls für die Vergleichbarkeit der beiden Sulfonylharnstoffe spricht.

Darüber hinaus wurde zur Beantwortung der sekundären Fragestellung Metformin+Saxagliptin gegen Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren anhand eines indirekten Vergleiches miteinander verglichen. Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT berücksichtigt, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Darüber hinaus waren die Studien größtenteils niedrig verzerrt und die Charakteristika der Studienpopulationen weitgehend homogen.

Die Aussagekraft der Nachweise wird aber durch die zum Teil hohe Heterogenität der Studien und der Studienergebnisse, sowie durch die Anfälligkeit der indirekten Vergleiche für Verzerrungen durch systematische Unterschiede in den Einzelstudien eingeschränkt. Für alle

diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse in den adjustierten indirekten Vergleichen, Aussagen gemacht werden, die maximal als Hinweis gewertet werden können.

Die unter 4.3.2.3 präsentierten Meta-Analysen wurden zusätzlich zu den Daten der direkt vergleichenden RCT aufgenommen, um Annäherung zum kardiovaskulären Profil von Saxagliptin zu gewinnen.

Die Meta-Analyse von Frederich ist in sich schlüssig und konsistent, da sie ausschließlich RCT des gleichen Entwicklungsprogramms analysierte, die alle eine über das Programm hinweg standardisierte und vergleichbare Methodik der Studienplanung, -durchführung und –auswertung aufweisen. Daraus gewonnenen Aussagen lassen aber keine Belege oder Hinweise sondern nur Anhaltspunkte zur kardiovaskulären Sicherheit zu, da in den einzelnen Studien die „CV Ereignisse“ nicht als Studienendpunkte definiert wurden und die Anzahl der Ereignisse trotz Metaanalyse insgesamt sehr klein war.

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser beurteilen zu können, wurde ein indirekter Vergleich der Metaanalyse von Frederich mit zwei Sulfonylharnstoff-Meta-Analysen durchgeführt. Da eine der Sulfonylharnstoff-Meta-Analysen auch nicht randomisierte Studien einschloss, ist dieser Vergleich der Evidenzstufe IIa zuzurechnen.

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.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin

Für den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Anwendungsgebiet zwei direkt vergleichende Studien vor (D1680C00001 und D1680L00002). In die Studie D1680C00001 wurden bei Patienten ≥ 18 Jahre eingeschlossen, während die Studie D1680L00002 bei Patienten ≥ 65 Jahre durchgeführt wurde. Für die Studie D1680L00002 wurden a priori Subgruppenauswertungen für Patienten, < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre geplant und im vorliegenden Dossier dargestellt. Da in der Studie D1680L00002 ein Beleg für eine Interaktion durch das Alter identifiziert wurde, wurde auch für die Studie D1680C00001 eine Subgruppenauswertung mit derselben Altersgrenze wie für die Studie D1680L00002 durchgeführt und ebenfalls ein Hinweis für eine Interaktion gefunden. Der Anteil Patienten ≥ 75 Jahren in der D1680C00001 betrug ca. 5% und in der D1680L00002 fast 40%.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens werden zunächst die meta-analysierten Daten der beiden Studien mit der gesamten Studienpopulation (Gesamtpopulation) (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt. Da es wie in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 beschrieben, bei den Subgruppenanalysen unterschiedliche Effekte in den Behandlungsgruppen gab, die auf eine Interaktionen mit dem Alter zurückzuführen sind, werden zudem separate Angaben zum Zusatznutzen für die jeweilige Altersgruppe < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre gemacht.

Für die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität wurde in Abschnitt 4.3.2.3 unterstützend eine Meta-Analyse von BMS/AZ hinzugezogen, welche das Ziel hatte, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung im klinischen Entwicklungsprogramm im Hinblick auf Verträglichkeitsaspekten zu untersuchen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung), wird von der DDG empfohlen (Zielvorgabe HbA1c $< 6,5\%$ ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen). Kann dieser Zielwert unter Monotherapie mit einem OAD nicht erreicht werden, wird die Kombinationstherapie mit einem anderen OAD bzw. einem GLP-1-Agonisten empfohlen (Matthaei et al., 2009). Der aktuelle Entwurf der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und Amerikanischen Diabetesgesellschaften (Consensus statement) (Inzucchi et

al., 2012). In der großen klinischen Studie UKPDS 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). In der ADVANCE-Studie bewirkte die intensivierete antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“ (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann. In aktuellen Meta-Analysen prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes fand sich ferner eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzucker-Senkung (Ray et al., 2009). Schließlich legt die Follow-up Untersuchung der Patienten der UKPD Studie die Schlußfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzucker-Einstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führe kann (Holman et al., 2008).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), insbesondere QTc-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Auch bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011). Aus diesem Grunde kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten und auch einem Anstieg der Therapie assoziierten Kosten verbunden sein kann.

Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt (Inzucchi et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein et al., 2003; Holstein et al., 2012).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Pettersson et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert. Durch die ständige Angst dieser Patienten, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren, bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigeres Essen versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was wiederum zur Gewichtszunahme führt. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien kann daher die Lebensqualität der Patienten voraussichtlich deutlich verbessert werden.

In Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudie zwischen Saxagliptin und Glipizid muss somit berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Nutzen-Überbewertung von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola et al., 2008).

Bezüglich der Blutzuckerkontrolle zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich für die Gesamtpopulation (Meta-Analyse der Studienpopulation von D1680C00001 und D1680L00002) ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter, Unterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff (MWD [95%-KI]: 0,15% [0,04;0,26]). Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Alterssubgruppen zeigte sich eine deutliche Interaktion zwischen Patienten <75 Jahren und ≥75 Jahren. Die Patienten ≥75 Jahre hatten unter Metformin+Sulfonylharnstoff eine deutlich stärkere HbA1c-Senkung als die jüngeren Patienten unter Metformin+Sulfonylharnstoff. Die HbA1c-Senkung durch Metformin+Saxagliptin war in beiden Studien konsistent und unabhängig vom Alter. Für Patienten <75 Jahre ergab sich zwar ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter, Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Sulfonylharnstoff (MWD [95%-KI]: 0,09% [0,01;0,17]). Für die Altersgruppe ≥75 Jahre war der beobachtete Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant für die Metformin+Sulfonylharnstoff-Behandlung (MWD [95%-KI]: 0,35% [0,19;0,51]). Dabei gilt es zu bedenken, dass die HbA1c-Senkung unter Metformin+Sulfonylharnstoff-Behandlung bei gleichzeitiger Erhöhung des Auftretens von Hypoglykämien und unter Gewichtszunahmen stattfand (siehe unten).

Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Altersgruppen, dass es unter Metformin+Saxagliptin statistisch signifikant weniger Patienten gab mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie sowie weniger Patienten, bei denen mindestens eine bestätigte Hypoglykämie dokumentiert wurde (Ergebnisse Gesamtpopulation Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 31,3%; OR [95%-KI]: 0,08 [0,04;0,17] bzw. ARR 10,9%; OR [95%-

KI]0,04 [0,01;0,12]; Ergebnisse Altersgruppe <75 Jahre Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 32,5%; OR [95%-KI]: 0,08 [0,04;0,15] bzw. ARR 11,7%; OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,09]; Ergebnisse Altersgruppe \geq 75 Jahre Anzahl Patienten mit patientenberichteten bzw. bestätigten Hypoglykämien ARR 31,3%; OR [95%-KI]: 0,12 [0,06;0,26] bzw. ARR 7,3%; OR [95%-KI]: 0,15 [0,04;0,60]). (Anteil der Patienten mit patientenberichteten Hypoglykämien bzw. bestätigten Hypoglykämien Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff: Gesamtpopulation: 3% vs. 36,3% in Studie D1680C00001 und 5,8% vs. 34,8% in Studie D1680L00002 bzw. 0,0% vs. 8,8% in Studie D1680C00001 und 0,8% vs. 14,2% in Studie D1680L00002; Altersgruppe <75 Jahre: 2,9% vs. 35,9% in Studie D1680C00001 und 6,0% vs. 37,5% in Studie D1680L00002 bzw. 0,0% vs. 9,0% in Studie D1680C00001 und 0,5% vs. 17,1% in Studie D1680L00002; Altersgruppe \geq 75 Jahre: 4,8% vs. 42,9% in Studie D1680C00001 und 5,6% vs. 30,8% in Studie D1680L00002 bzw. 0,0% vs. 4,8% in Studie D1680C00001 und 1,4% vs. 9,8% in Studie D1680L00002).

Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich daraus für Metformin+Saxagliptin in der Altersgruppe der Patienten <75 Jahre ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff, der in der bedeutsamen Vermeidung von Hypoglykämien begründet liegt. Dies bestätigt sich auch durch die Ergebnisse für den Composite-Endpunkt „Erreichen des HbA1c-Zielwerts unter 7% ohne Auftreten von Hypoglykämien“, wo unter der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant mehr Patienten den Zielwert ohne Hypoglykämien erreichten (OR [95%-KI]: 1,60 [1,23;2,08]). Für die Erreichung eines niedrigeren HbA1c-Zielwerts von <6,5% ohne Hypoglykämien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den Patienten \geq 75 Jahre ergibt sich für Metformin+Saxagliptin aufgrund der stärkeren Blutzuckersenkung unter Metformin+Sulfonylharnstoff kein Zusatznutzen für die gemeinsame Betrachtung. Inwieweit eine stärkere HbA1c-Senkung bei älteren Patienten notwendig und wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos aufgrund des Alters und begleitender Komorbiditäten medizinisch sinnvoll ist, muss patientenindividuell entschieden werden.

Gewichtsveränderungen

Adipositas, insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas sowie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (Freemantle et al., 2008; AkdÄ, 2009). Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt (AkdÄ, 2009). Sämtliche nationale und internationale Leitlinien zur Therapie des Typ 2 Diabetes empfehlen daher eine Gewichtsreduktion als wesentliche Grundlage der Behandlung. Die Vermeidung von

Gewichtszunahmen ist daher eine wichtige Grundlage der Diabetestherapie. Bereits geringfügige Veränderungen des Körpergewichtes haben erheblichen Einfluß auf verschiedenste metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck (Fortmann et al., 1988.; Arambasic et al., 2012)

Einige Therapieoptionen, wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren haben diesbezüglich günstige Wirkungen. Einige andere Wirkstoffklassen sind diesbezüglich eher ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe oder Insulin (AkdÄ, 2009), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Die Meta-Analyse der beiden direkt vergleichenden Studien ergab für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gewichtsveränderung zugunsten von Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,13 kg [-2,79;-1,46]. Während in beiden Studien Patienten, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wurden im Mittel um ca. 1 kg abnahmen, kam es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von ca. 1 kg.

In den Subgruppenanalysen wurden kein Hinweis auf eine Interaktion durch Geschlecht bzw. Alter beobachtet. Unabhängig vom Geschlecht bzw. Alter kam es zu statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bezüglich der Gewichtsveränderung.

Die signifikante Gewichtsreduktion von Metformin+Saxagliptin trägt somit zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichtes zu erreichen, ergibt sich für die Kombination aus Metformin+Saxagliptin für die Gesamtpopulation und über alle Altersgruppen hinweg ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie aus Metformin+Sulfonylharnstoff.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtpopulation sowie für die beiden Altersgruppen ergaben sich bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhobenen kardialen Ereignissen gab es in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Bei den Subgruppenanalysen ergab sich eine Interaktion aufgrund des Alters hinsichtlich der Effekte der Behandlungsoptionen. Während es bei den Patienten <75 Jahre keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Saxagliptin bei den Patienten ≥75 Jahre (OR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,88]; Gesamtrate kardiale Ereignisse Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff: 0,0% vs 14,3% in Studie

D1680C00001 und 3,5% vs. 9,1% in Studie D1680L00002). Der signifikante Interaktionstest ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen jedoch nicht aussagekräftig.

Insgesamt ergibt sich daraus für die Gesamtpopulation und über alle Altersgruppen hinweg ein Beleg auf keinen Schaden durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Metformin+Saxagliptin.

Bis auf die für den Endpunkt Blutzuckerkontrolle beschriebenen Interaktionen gab es keine weiteren fazitrelevanten Effektmodifikationen aufgrund des Alters. Bei keinem der betrachteten Endpunkte gab es bezüglich des Faktors Geschlecht eine fazitrelevante Effektmodifikation.

In der Studie D1680C00001 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff im Rahmen einer 52-wöchigen Verlängerungsphase weiter untersucht. Aufgrund der dort anhaltenden, gleichen Effekte, liegt ein Hinweis dafür vor, dass der Zusatznutzen durch Metformin+Saxagliptin über 104 Wochen weiter bestehen bleibt.

Betrachtung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität

Weiterhin wurde das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen detailliert betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation dokumentierter kardialer Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Um die Aussagekraft für die kardiale Morbidität und Mortalität sowie zur Gesamtmortalität zu erhöhen, wurden zusätzlich die Ergebnisse einer Meta-Analyse von BMS/AZ betrachtet (Frederich et al., 2010). Den Daten der Saxagliptin-Behandlung der Meta-Analyse von Frederich et al. wurden die Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Der indirekte Vergleich dieser Daten zeigt statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod“ (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77]) und „Gesamtmortalität“ (OR [95%-KI]: 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass weniger Patienten unter der Saxagliptin-Behandlung verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Für die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für ein positives kardiovaskuläres Profil von Saxagliptin. Da Saxagliptin alleine bzw. in Kombination mit anderen OAD verabreicht wurde, kann „indikationsübergreifend“ von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Saxagliptin ausgegangen werden.

Bereits seit der Veröffentlichung der UGDP-Studie (Meinert et al., 1970) vor 40 Jahren wird über eine mögliche Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen diskutiert. Diese Studie belegt eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit für Tolbutamid. Eine kanadische Kohortenstudie bestätigte die Kardiotoxizität der Sulfonylharnstoffe (Simpson et al., 2006). Dabei ergab sich, dass die Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff der ersten Generation oder mit Glibenclamid die Sterblichkeit im Vergleich zu Metformin erhöhte. Eine weitere aktuelle Meta-Analyse fand heraus, dass eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu

verschiedenen anderen Komparatoren mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität sowie kardiovaskulären Mortalität verbunden ist (Forst et al., 2011).

Auch eine aktuelle, prospektive Kohortenstudie an 107806 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 3,3 Jahren deutet auf eine Assoziation zwischen der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und kardiovaskulärer sowie Gesamt-Mortalität hin (Schramm et al., 2011). Mechanistisch wird diese Assoziation zum einen mit einer Inhibierung der ischämischen Präkonditionierung durch Sulfonylharnstoffe über Bindung an kardiale Sulfonylharnstoff-Rezeptoren erklärt zum anderen scheinen auch Hypoglykämien mit einer gesteigerten Arrhythmieeigung und kardiovaskulärer Ereignisrate assoziiert (Meier et al., 2004; Desouza et al., 2010).

Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann somit allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet sein. Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

In weiteren, aktuellen Meta-Analysen die RCT mit DPP-4-Inhibitoren eingeschlossen haben, konnte bestätigt werden, dass die Behandlung mit Saxagliptin und anderen DPP-4-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war und es Hinweise dafür gibt, dass diese Wirkstoffe das kardiovaskuläre Risiko reduzieren können (Monami et al., 2011; Monami et al., 2012; Patil et al., 2012).

In Mai 2010 wurde eine große, internationale randomisierte, doppelblinde klinische Vergleichsstudie namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53) initiiert, welche die Beeinflussung der kardio- bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität durch eine Saxagliptintherapie untersucht. Die Studie wird von der TIMI Gruppe und dem Hadassah University Medical Center geleitet. Beide sind unabhängige akademische Forschungsorganisationen. In die SAVOR Studie werden 16.500 Patienten mit Typ-2-Diabetes, mit oder ohne vorherige antidiabetische Therapie und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz unter breiten Studienkriterien aufgenommen und untersucht, um den Alltag so nahe wie möglich abzubilden. Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1-Agonisten und anderer DPP4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein weiterer kombinierter Endpunkt (CV-Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben (Scirica et al., 2011).

Durch die Studie werden weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von Saxagliptin auch bei Patienten ≥ 75 Jahre erwartet. Die Ergebnisse werden für 2013 erwartet.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff bei den Patienten der Gesamtpopulation und den Patienten < 75 Jahre eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger statistisch signifikanter Überlegenheit in der Vermeidung von Hypoglykämien bewirkte. Durch die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen liegt für die gemeinsame Betrachtung ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten < 75 Jahre** vor.

Da die sehr starke Blutzuckersenkung mit Metformin+Sulfonylharnstoff bei den Patienten ≥ 75 Jahre den Vorteil von Metformin+Saxagliptin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien möglicherweise erklären kann, lässt sich für diese Altersgruppe **kein Zusatznutzen** für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung von Blutzuckersenkung und Hypoglykämien ableiten. Der Nutzen einer so starken Blutzuckersenkung unter Metformin+Sulfonylharnstoff bei diesen betagten Patienten muss jedoch patientenindividuell gegenüber den Risiken abgewogen werden.

Die glykämische Kontrolle wurde mit dem zu bewertenden Arzneimittel zudem ohne Gewichtszunahmen erzielt. Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin behandelt wurden, konnten ihr Gewicht reduzieren, während mit Sulfonylharnstoff behandelte Patienten an Gewicht zunahmten. Dies stellt eine Vermeidung von Nebenwirkungen dar, sodass sich für den Endpunkt Gewichtveränderungen **über alle Altersgruppen hinweg** bei statistisch signifikanter Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Metformin+Saxagliptin ergibt.

Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse ergibt sich insgesamt **über alle Altersgruppen hinweg ein Beleg für keinen Schaden**.

Weitere Evidenz konnte aus der Betrachtung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität von Saxagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff gewonnen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff bezüglich kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität. Durch die moderate Verlängerung der Lebensdauer liegt ein **Anhaltspunkt für ein positives kardiovaskuläres Profil** von Saxagliptin vor.

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte und Analysen ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel in der **Altersgruppe < 75 Jahre** und einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre**.

Zusatznutzen von Saxagliptin Add-on zu Metformin im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitor Add-on zu Metformin (Sitagliptin bzw. Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin als Gruppe)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie genauer betrachtet. Sie basieren zum einen auf einen direkten Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+Sitagliptin (Studie D1680C00002), zum anderen auf einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Metformin+Saxagliptin und Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe. Für den indirekten Vergleich wurden die placebokontrollierten Saxagliptin-Studien (CV181014, D1680C00006) mit ebenfalls placebokontrollierten Studien zu DPP-4-Inhibitoren verglichen. Bei einer systematischen Literaturrecherche wurden acht placebokontrollierte Studien im Add-on Metformin Anwendungsgebiet mit den DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin identifiziert. Die vier placebokontrollierten Studien mit Sitagliptin wurden zusätzlich zum Gruppenvergleich mit den DPP-4-Inhibitoren separat indirekt mit den beiden placebokontrollierten Studien mit Saxagliptin verglichen. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs dienen zur Erhöhung der Evidenz und zur Unterstützung der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie D1680C00002.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien

Die aktiv-kontrollierte Studie zeigte die Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin im Bezug auf das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Es ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Sitagliptin (MWD [95%-KI]: 0,17% [0,06;0,28]), jedoch lag das Konfidenzintervall vollständig unterhalb der im Studienprotokoll definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,30%.

Im indirekten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutzuckerkontrolle. Der indirekte Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren ergab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien bzw. bestätigter Hypoglykämien ergaben sich weder durch die direkten und indirekten Vergleiche gegen Sitagliptin, noch für die indirekten Vergleiche mit den anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der in der Studie D1680C00002 erhobenen Anzahl der Patienten mit glykämischer Response (Erreichen des HbA1c-Zielwerts <6,5% bzw. 7%) ohne Hypoglykämien, ergaben sich keine Vorteile bezüglich einer der beiden Behandlungsgruppen.

Gemessen an dem Ziel, eine adäquate Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung zu erreichen, ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit, weder für Saxagliptin, Sitagliptin noch für andere DPP-4-Inhibitoren als Gruppe jeweils in Kombination mit Metformin. Alle Behandlungen senken den Blutzucker effektiv, ohne die Anzahl an Hypoglykämien signifikant zu erhöhen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Der direkte Vergleich von Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Sitagliptin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch der indirekte Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichtsveränderung. Beim indirekten Vergleich gegen die anderen DPP-4-Inhibitoren als Gruppe zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied. Es ergibt sich insgesamt für Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren keine Über- oder Unterlegenheit.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Weder der direkte Vergleich von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin noch der indirekten Vergleich zwischen Saxagliptin und DPP-4-Inhibitoren als Gruppe zeigte statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Für den Endpunkt kardiale Ereignisse konnte der indirekte Vergleich aufgrund nicht berichteter Daten nicht durchgeführt werden. Für die direkt vergleichende Studie D1680C00002 wurden die kardialen Ereignisse im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse) erfasst. Bei der Gesamtrate kardialer Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsoptionen Saxagliptin und Sitagliptin. Aus der Betrachtung der kardialen Ereignisse konnte somit weder eine Über- noch eine Unterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin gezeigt werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren in den Sicherheitsendpunkten weder Vor- noch Nachteile bietet. Alle DPP4-Inhibitoren weisen ein vergleichbares gutes Sicherheitsprofil auf (Williams-Herman et al., 2010; Gallwitz et al., 2012; Johansen et al., 2012).

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie zeigen, dass es für keinen Endpunkt einen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der Behandlungsoptionen (Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+Sitagliptin bzw. Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren) gibt.

Somit ergibt sich **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin gegenüber anderen DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Metformin.

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 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen (gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff). Patienten <75 Jahre (A1)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen (gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff). Patienten ≥75 Jahre (A2)	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und bei denen Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist (gegenüber der alternativen Vergleichstherapie andere DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Metformin).	Kein Zusatznutzen

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 4-156: 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.

Bis auf die direkt mit Sitagliptin vergleichende RCT D1680C00002 liegen keine weiteren direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Metformin+Saxagliptin) und der alternativen Vergleichstherapie (Metformin+anderer DPP-4-Inhibitor) vor.

Mit Metformin+Placebo als Brückenkomparator wurde deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT verwendet, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Der durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich erfüllt damit den momentanen Stand der Wissenschaft hinsichtlich der Anforderungen an eine solche Analyse und ist daher aussagekräftig.

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.

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Für das zu bewertende Arzneimittel liegen zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens Ergebnisse aus RCT vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei aktivkontrollierte RCT in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Ergebnisse entsprechen damit der höchsten Evidenzstufe.

Die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ stellen langfristige patientenrelevante Endpunkte dar. Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurde zwar in den einzelnen RCT von BMS/AZ im Rahmen der Sicherheitsevaluation untersucht, diese haben jedoch aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer und der nur sehr geringen Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen eine geringe Aussagekraft. Eine von BMS/AZ durchgeführte Analyse stellt Ergebnisse zu diesen Endpunkten zusätzlich gepoolt über acht RCT und anhand einer Meta-Analyse dar. Durch das Poolen der einzelnen RCT erhält man eine deutlich höhere Aussagekraft als für die jeweiligen Einzelstudien. Aufgrund der Patientenrelevanz dieser Endpunkte wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der Einzelstudien (Abschnitt 4.3.1.2) die gepoolten Ergebnisse dieser Analyse in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Ziel dieser Analyse war es, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter Saxagliptin-Behandlung zu untersuchen. Zwei der acht Studien wurden mit der freien Kombination aus Metformin+Saxagliptin durchgeführt (Studie CV181014 und Studie CV181039). Alle anderen Studien wurden mit Saxagliptin-Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika durchgeführt. Somit untersucht diese gepoolte Analyse die Sicherheit von Saxagliptin und nicht nur die Kombination von Saxagliptin+Metformin. Diese Analyse wird als Annäherung an das kardio- bzw. zerebrovaskulären Sicherheitsprofil von Saxagliptin+Metformin im Vergleich zur Sulfonylharnstoff+Metformin genutzt.

Zur Zeit läuft eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie durch, namens SAVOR-TIMI 53 (NCT01107886). In die Studie werden 16.500 Patienten aufgenommen mit einem Typ 2 Diabetes und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1-Agonisten und anderer DPP4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall) in einem alltagsnahen Studienansatz. Beim

Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte confirmatorisch getestet. Das sind ein erweiterter kombinierter Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie (NCT01107886) werden im Jahr 2013 erwartet. Mit Hilfe dieser Studie werden robuste Daten für das kardio- bzw. zerebrovaskulären Profil von Saxagliptin vorliegen.

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.

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.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Datenquelle
D1680C00001	<i>A 52-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone</i>	(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011)
D1680L00002 (CV181090)	<i>A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy.</i>	(AstraZeneca, 2012)
CV181014	<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy</i>	(Bristol-Myers Squibb, 2007)
D1680C00006 (CV181064)	<i>A 24-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy in Addition to Diet and Exercise</i>	(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)
D1680C00002 (CV181056)	<i>An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone</i>	(AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2009)
Bosi 2007	<i>Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin</i>	(Bosi et al., 2007)
Charbonnel 2006	<i>Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone</i>	(Charbonnel et al., 2006)
Scott 2008	<i>Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes</i>	(Scott et al., 2008)
Yang 2012	<i>The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes</i>	(Yang et al., 2012)

Studie	Titel	Datenquelle
Taskinen 2011	<i>Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	(Taskinen et al., 2011)
Raz 2008	<i>Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes</i>	(Raz et al., 2008)
Pan 2012	<i>Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus</i>	(Pan et al., 2012)
Goodman 2009	<i>Efficacy and Tolerability of Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy</i>	(Goodman et al., 2009)
Frederich et al., 2010	<i>A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes</i>	(Frederich et al., 2010)
Selvin et al., 2008	<i>Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review</i>	(Selvin et al., 2008)
Rao et al., 2008	<i>Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? A Meta-Analysis of Observational Studies</i>	(Rao et al., 2008)

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).

Referenzliste

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] Alvarez Guisasola, F., Tofe Povedano, S., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10 Suppl 1, 25-32.
- [3] Arambasic, J., Mihailovic, M., Uskokovic, A., et al. 2012. Alpha-lipoic acid upregulates antioxidant enzyme gene expression and enzymatic activity in diabetic rat kidneys through an O-GlcNAc-dependent mechanism. *European journal of nutrition*, 12, 12.
- [4] AstraZeneca. 2012. A 52-Week, Randomised, Double Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase 3b/4 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy.
- [5] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2009. An-18 week, international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in

- comparison with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.
- [6] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2010. A 24-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy in addition to diet and exercise.
- [7] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb. 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone.
- [8] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012a. Zusatzanalysen 1 (Composite-Endpunkt: Erreichen des HbA1c-Zielwerts [$<6,5\%$ / $<7\%$] ohne Auftreten von Hypoglykämien sowie Subgruppenauswertung nach Alter [<65 Jahre / ≥ 65 Jahre] und Geschlecht) für die Studie D1680C00001.
- [9] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012b. Zusatzanalysen (Composite-Endpunkt: Erreichen des HbA1c-Zielwerts [$<6,5\%$ / $<7\%$] ohne Auftreten von Hypoglykämien sowie Subgruppenauswertung nach Alter und Geschlecht) für die Studie D1680C00002.
- [10] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012c. Zusatzanalysen 3 (unerwünschte Ereignisse ohne Hypoglykämien) für die Studie D1680C00001.
- [11] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012d. Zusatzanalysen 2 (Subgruppenauswertung nach Alter <75 Jahre / ≥ 75 Jahre) für die Studie D1680C00001.
- [12] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2012e. Zusatzanalysen (Composite-Endpunkt: Erreichen des HbA1c-Zielwerts [$<6,5\%$ / $<7\%$] ohne Auftreten von Hypoglykämien sowie Subgruppenauswertung nach Alter [<75 Jahre / ≥ 75 Jahre] und Geschlecht) für die Studie D1680L00002.
- [13] 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.
- [14] Bosi, E., Camisasca, R. P., Collober, C., et al. 2007. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*, 30, 890-5.
- [15] Bristol-Myers Squibb. 2007. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin (BMS-477188) in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin alone.
- [16] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [17] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [18] Charbonnel, B., Karasik, A., Liu, J., et al. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*, 29, 2638-43.

- [19] ClinicalTrials.gov. 2013a. *18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00666458> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [20] ClinicalTrials.gov. 2013b. *Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00121667> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [21] ClinicalTrials.gov. 2013c. *Evaluate Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00661362> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [22] ClinicalTrials.gov. 2013d. *Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00099892> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [23] ClinicalTrials.gov. 2013e. *Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00086515> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [24] ClinicalTrials.gov. 2013f. *Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00541775> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [25] ClinicalTrials.gov. 2013g. *A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00813995> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [26] ClinicalTrials.gov. 2013h. *Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [27] ClinicalTrials.gov. 2013i. *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 05.03.2013].
- [28] ClinicalTrials.gov. 2013j. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [29] ClinicalTrials.gov. 2013k. *Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01606007> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [30] ClinicalTrials.gov. 2013l. *52-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sulphonylurea, With a 52-week Extension Period* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00575588> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [31] ClinicalTrials.gov. 2013m. *Saxagliptin Compared to Glimpiride in Elderly Type 2 Diabetes Patients, With Inadequate Glycemic Control on Metformin (GENERATION)* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006603> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [32] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [33] 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, 1649-1655.
- [34] Derosa, G., Carbone, A., Franzetti, I., et al. 2012a. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, beta-cell

- function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 98, 51-60.
- [35] Derosa, G., Ragonesi, P. D., Carbone, A., et al. 2012b. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13, 2581-2591.
- [36] Desouza, C. V., Bolli, G. B. & Fonseca, V. 2010. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 33, 1389-94.
- [37] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *kliniker*, 40 (6+7), 296-299.
- [38] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [39] Forst, T., Moeser, G. & Haupt, A. 2011 Association of Sulfonylurea with Overall and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis.
- [40] Fortmann, S. P., Haskell, W. L. & Wood, P. D. 1988. Effects of weight loss on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive men. *The American journal of cardiology*, 62, 89-93.
- [41] Frederich, R., Alexander, J. H., Fiedorek, F. T., et al. 2010. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgraduate medicine*, 122, 16-27.
- [42] 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.
- [43] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [44] Gallwitz, B., Rosenstock, J., Rauch, T., et al. 2012. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 380, 475-83.
- [45] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [46] Göke, B., Gallwitz, B., Eriksson, J., et al. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 64, 1619-31.
- [47] Goodman, M., Thurston, H. & Penman, J. 2009. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 41, 368-73.
- [48] 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.
- [49] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [50] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [51] Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359, 1577-89.

- [52] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2003. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 111, 364-9.
- [53] Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., et al. 2012. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*, 35, 972-5.
- [54] ICTRP Search Portal. 2013a. *A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone*. [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003998-55-FI> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [55] ICTRP Search Portal. 2013b. *A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimpiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012816-41-SE> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [56] ICTRP Search Portal. 2013c. *Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00541775> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [57] ICTRP Search Portal. 2013d. *Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00121667> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [58] ICTRP Search Portal. 2013e. *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 05.03.2013].
- [59] ICTRP Search Portal. 2013f. *An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Active-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy alone* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE> [Aufgerufen am 05.03.2013].
- [60] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35, 1364-79.
- [61] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [62] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

- [63] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [64] 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.
- [65] Johansen, O. E., Neubacher, D., von Eynatten, M., et al. 2012. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*, 11, 3.
- [66] Kerner, W., Brückel, J. & Böhm, O. 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004*, 1-10.
- [67] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch für Saxagliptin (finale Fassung).
- [68] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [69] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [70] Meier, J. J., Gallwitz, B., Schmidt, W. E., et al. 2004. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*, 90, 9-12.
- [71] Meinert, C. L., Knatterud, G. L., Prout, T. E., et al. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*, 19, Suppl:789-830.
- [72] Monami, M., Dicembrini, I., Martelli, D., et al. 2011. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Current medical research and opinion*, 27 Suppl 3, 57-64.
- [73] Monami, M., Ahren, B., Dicembrini, I., et al. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*.
- [74] Pan, C., Xing, X., Han, P., et al. 2012. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*.
- [75] 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.
- [76] Patil, H. R., Al Badarin, F. J., Al Shami, H. A., et al. 2012. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 110, 826-33.
- [77] Pettersson, B., Rosenqvist, U., Deleskog, A., et al. 2011. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes research and clinical practice*, 92, 19-25.
- [78] Rao, A. D., Kuhadiya, N., Reynolds, K., et al. 2008. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes care*, 31, 1672-8.
- [79] Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373, 1765-72.

- [80] Raz, I., Chen, Y., Wu, M., et al. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 24, 537-50.
- [81] Scheen, A. J., Charpentier, G., Ostgren, C. J., et al. 2010. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26, 540-9.
- [82] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*, 32, 1900-8.
- [83] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2011. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. *Am Heart J*, 162, 818-825 e6.
- [84] Scott, R., Loeys, T., Davies, M. J., et al. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10, 959-69.
- [85] Selvin, E., Bolen, S., Yeh, H. C., et al. 2008. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 168, 2070-80.
- [86] Simpson, S. H., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., et al. 2006. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Cmaj*, 174, 169-74.
- [87] Skipka, G. & Bender, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods of information in medicine*, 49, 613-7.
- [88] 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.
- [89] Taskinen, M. R., Rosenstock, J., Tamminen, I., et al. 2011. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 65-74.
- [90] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [91] Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., et al. 2008. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, obesity & metabolism*, 10 Suppl 1, 16-24.
- [92] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.
- [93] Williams-Herman, D., Engel, S. S., Round, E., et al. 2010. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*, 10, 7.
- [94] 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.

- [95] Yang, W., Pan, C. Y., Tou, C., et al. 2011. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 94, 217-224.
- [96] Yang, W., Guan, Y., Shentu, Y., et al. 2012. The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes*.

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

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.

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-157, Tabelle 4-158 und Tabelle 4-159 dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von BMS/AZ durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Saxagliptin im Abschnitt 4.4.2 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-157: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26336326
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	504987
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")	371230
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109840
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4794
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	505210
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	840
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	807
9	7 OR 8	840
10	6 AND 9	760
11	random?/(Ti;Ab)	688304
12	double-blind?/(Ti;Ab)	126127
13	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	283534
14	11 OR 12 OR 13	886060

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	10 AND 14	339
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	334
17	DT=Review	1852670
18	16 NOT 17	127
19	18 NOT SU=Medline	125

Tabelle 4-158: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 6
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	22474774
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	324074
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")	156068
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	75791
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4687
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	324588
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	192
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	13
9	7 OR 8	192
10	6 AND 9	156

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	DT=Randomized controlled trial	338147
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	402275
13	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	160072
14	11 OR 12 OR 13	632724
15	10 AND 14	65
16	(15) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	65

Tabelle 4-159: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	67775
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	16502
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")	8872
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6876
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	368
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	16584
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	23
8	FT=Onglyza OR (CT D "Onglyza" OR UT="Onglyza" OR IT="Onglyza" OR SH="Onglyza")	2
9	7 OR 8	23
10	6 AND 9	19
11	(10) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	19

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren)

Die Suchstrategien sind in, Tabelle 4-160, Tabelle 4-161 und Tabelle 4-162 dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in

Studienregistern identifizierten und von BMS / AZ durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Saxagliptin im Abschnitt 4.4.2 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-160: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26336326
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	504987
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS, TYPE II"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT")	371230
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109840
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4794
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	505210
7	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITOR"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 INHIBITOR"; "DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV INHIBITOR")	2263
8	FT=Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor"?)	4403
9	FT=Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor"?)	479
10	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR	4392

	IT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"?)	
11	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4#Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"4#"Inhibitor"?)	4390
12	FT=Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor"?)	4430
13	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	4430
14	FT=Dipeptidyl#Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase IV Inhibitor"?)	4392
15	FT=Dipeptidyl#Peptidase#IV#Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"IV#"Inhibitor"?)	4389
16	FT=DPP-4-Inhibitor? OR (CT D "DPP-4-Inhibitor"? OR UT="DPP- 4-Inhibitor"? OR IT="DPP-4-Inhibitor"? OR SH="DPP- 4-Inhibitor"?)	784
17	FT=DPP-IV-Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV-Inhibitor"? OR UT="DPPIV- Inhibitor"? OR IT="DPP-IV-Inhibitor"? OR SH="DPPIV- Inhibitor"?)	423
18	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR SH="Gliptin"?)	4401
19	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	2507
20	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	1520
21	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	365
22	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	4606
23	6 AND 22	3714
24	random?/(Ti;Ab)	688304
25	double-blind?/(Ti;Ab)	126127
26	placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo?	283534
27	24 OR 25 OR 26	886060
28	23 AND 27	1265
29	(28) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	1204
30	DT="REVIEW"	1852670

31	29 NOT 30	624
32	31 NOT SU=Medline	611

Tabelle 4-161: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 6
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	22474774
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	324074
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")	156068
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	75791
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4687
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	324588
7	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl"#"Peptidase"#"4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl"#"Peptidase"#"4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl"#"Peptidase"#"4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl"#"Peptidase"#"4 Inhibitor"?)	1177
8	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	1323
9	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS")	1177
10	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR SH="Gliptin"?)	1201
11	FT=DPP-4 Inhibitor? OR (CT D "DPP-4 Inhibitor"? OR UT="DPP-4 Inhibitor"? OR IT="DPP-4 Inhibitor"? OR SH="DPP-4 Inhibitor"?)	600

12	FT=DPP-IV Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV Inhibitor"? OR UT="DPPIV Inhibitor"? OR IT="DPP-IV Inhibitor"? OR SH="DPP-IV Inhibitor"?)	331
13	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"?)	1184
14	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	731
15	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	418
16	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	146
17	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	2074
18	6 AND 17	1364
19	DT=Randomized controlled trial	338147
20	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	402275
21	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	160072
22	19 OR 20 OR 21	632724
23	18 AND 22	388
24	(23) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	378

Tabelle 4-162: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	67775
2	FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus")	16502
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")	8872
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	6876

5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	368
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	16584
7	FT=Dipeptidyl#Peptidase#4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase#"4 Inhibitor"?)	126
8	FT=Dipeptidyl#Peptidase 4 Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl#"Peptidase 4 Inhibitor"?)	126
9	FT=Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor? OR (CT D "Dipeptidyl- Peptidase IV Inhibitor"? OR UT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR IT="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor"?)	134
10	CT=("DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4 INHIBITORS"; "DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS")	126
11	FT=DPP-4 Inhibitor? OR (CT D "DPP-4 Inhibitor"? OR UT="DPP-4 Inhibitor"? OR IT="DPP-4 Inhibitor"? OR SH="DPP-4 Inhibitor"?)	49
12	FT=DPP-IV Inhibitor? OR (CT D "DPP-IV Inhibitor"? OR UT="DPP-IV Inhibitor"? OR IT="DPP-IV Inhibitor"? OR SH="DPP-IV Inhibitor"?)	10
13	FT=Gliptin? OR (CT D "Gliptin"? OR UT="Gliptin"? OR IT="Gliptin"? OR SH="Gliptin"?)	126
14	FT=Sitagliptin? OR (CT D "Sitagliptin"? OR UT="Sitagliptin"? OR IT="Sitagliptin"? OR SH="Sitagliptin"?)	80
15	FT=Vildagliptin? OR (CT D "Vildagliptin"? OR UT="Vildagliptin"? OR IT="Vildagliptin"? OR SH="Vildagliptin"?)	81
16	FT=Linagliptin? OR (CT D "Linagliptin"? OR UT="Linagliptin"? OR IT="Linagliptin"? OR SH="Linagliptin"?)	15
17	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	216
18	6 AND 17	171
19	18 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch	171

Suchstrategie zu der Suche nach systematischen Reviews zur kardialen und zerebralen Morbidität und Mortalität für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wurde eine gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-163, Tabelle 4-164 und Tabelle 4-165 dargestellt. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-163: DIMDI Suchstrategie Cochrane von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	08.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	49901
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	1845
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")	1030
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	715
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	7
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	1845
7	(FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")) OR (CTG D "Saxagliptin" OR UTG="Saxagliptin" OR ITG="Saxagliptin" OR SHG="Saxagliptin")	11
8	(FT=Onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")) OR (CTG D "onglyza" OR UTG="onglyza" OR ITG="onglyza" OR SHG="onglyza")	3
9	7 OR 8	11
10	FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea" OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")	48
11	FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")	42
12	(FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	SH="sulfonylharnstoff")) OR (CTG D "sulfonylharnstoff" OR UTG="sulfonylharnstoff" OR ITG="sulfonylharnstoff" OR SHG="sulfonylharnstoff")	
13	(FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")) OR (CTG D "sulphonylharnstoff" OR UTG="sulphonylharnstoff" OR ITG="sulphonylharnstoff" OR SHG="sulphonylharnstoff")	0
14	CT=("SULFONYLUREA COMPOUNDS"; "SULFONYLUREA CPDS")	35
15	(FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid"?)) OR (CTG D "Glibenclamid"? OR UTG="Glibenclamid"? OR ITG="Glibenclamid"? OR SHG="Glibenclamid"?)	28
16	(FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid"?)) OR (CTG D "Glyburid"? OR UTG="Glyburid"? OR ITG="Glyburid"? OR SHG="Glyburid"?)	25
17	(FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid"?)) OR (CTG D "Glipizid"? OR UTG="Glipizid"? OR ITG="Glipizid"? OR SHG="Glipizid"?)	20
18	(FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid"?)) OR (CTG D "Glimepirid"? OR UTG="Glimepirid"? OR ITG="Glimepirid"? OR SHG="Glimepirid"?)	28
19	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	127
20	6 AND 9	11
21	6 AND 19	122

Tabelle 4-164: DIMDI Suchstrategie MEDLINE von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	08.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22487879
2	(FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")) OR (CTG D "diabetes mellitus" OR UTG="diabetes mellitus" OR ITG="diabetes mellitus" OR SHG="diabetes mellitus"))	324275
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")	156165
4	(FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")) OR (CTG D "NIDDM" OR UTG="NIDDM" OR ITG="NIDDM" OR SHG="NIDDM"))	75844
5	(FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")) OR (CTG D "T2DM" OR UTG="T2DM" OR ITG="T2DM" OR SHG="T2DM"))	4700
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	324790
7	(FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")) OR (CTG D "Saxagliptin" OR UTG="Saxagliptin" OR ITG="Saxagliptin" OR SHG="Saxagliptin"))	193
8	(FT=onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")) OR (CTG D "onglyza" OR UTG="onglyza" OR ITG="onglyza" OR SHG="onglyza"))	13
9	7 OR 8	193
10	(FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea"))	7260

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")) OR (CTG D "sulfonylurea" OR UTG="sulfonylurea" OR ITG="sulfonylurea" OR SHG="sulfonylurea")	
11	(FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")) OR (CTG D "sulphonylurea" OR UTG="sulphonylurea" OR ITG="sulphonylurea" OR SHG="sulphonylurea")	1316
12	(FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")) OR (CTG D "sulphonylharnstoff" OR UTG="sulphonylharnstoff" OR ITG="sulphonylharnstoff" OR SHG="sulphonylharnstoff")	0
13	(FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR SH="sulfonylharnstoff")) OR (CTG D "sulfonylharnstoff" OR UTG="sulfonylharnstoff" OR ITG="sulfonylharnstoff" OR SHG="sulfonylharnstoff")	45
14	(FT=sulfonylharnstoffe OR (CT D "sulfonylharnstoffe" OR UT="sulfonylharnstoffe" OR IT="sulfonylharnstoffe" OR SH="sulfonylharnstoffe")) OR (CTG D "sulfonylharnstoffe" OR UTG="sulfonylharnstoffe" OR ITG="sulfonylharnstoffe" OR SHG="sulfonylharnstoffe")	30
15	CT=("SULFONYLUREA COMPOUNDS"; "SULFONYLUREA CPDS")	4355
16	(FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid?")) OR (CTG D "Glibenclamid"? OR UTG="Glibenclamid"? OR ITG="Glibenclamid"? OR SHG="Glibenclamid?")	8396
17	(FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid?")) OR (CTG D "Glyburid"? OR UTG="Glyburid"? OR ITG="Glyburid"? OR SHG="Glyburid?")	5817
18	(FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid?")) OR (CTG D "Glipizid"? OR UTG="Glipizid"? OR ITG="Glipizid"? OR SHG="Glipizid?")	922
19	(FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid?")) OR (CTG D "Glimepirid"? OR UTG="Glimepirid"? OR ITG="Glimepirid"? OR	800

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	SHG="Glimepirid"?)	
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	15255
21	6 AND 20	6185
22	6 AND 9	157
23	DT=meta analysis	0
24	Meta analysis/(Ti;Ab;Ct;Te) OR CT=meta analysis?	49094
25	DT=Review	1740523
26	Search?/(Ti;Ab)	211718
27	DT=meta-analysis	36828
28	24 OR 25 OR 26 OR 27	1912168
29	22 AND 28	88
30	21 and 28	1134
31	FT=Clinical Stud? OR (CT D "Clinical Stud"? OR UT="Clinical Stud"? OR IT="Clinical Stud"? OR SH="Clinical Stud"?)	92292
32	FT=Clinical Trial? OR (CT D "Clinical Trial"? OR UT="Clinical Trial"? OR IT="Clinical Trial"? OR SH="Clinical Trial"?)	804423
33	31 OR 32	874370
34	30 AND 33	333
35	29 AND 33	51

Tabelle 4-165: DIMDI Suchstrategie Embase von 1946 bis heute: am 08. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	08.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 6
Suchfilter	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26351429
2	FT=diabetes mellitus OR (CT D "diabetes mellitus" OR UT="diabetes mellitus" OR IT="diabetes mellitus" OR SH="diabetes mellitus")	505460
3	CT=("DIABETES MELLITUS"; "DIABETES MELLITUS TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS TYPE II"; "DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT"; "DIABETES MELLITUS, TYPE 2"; "DIABETES MELLITUS,NON INSULIN DEPENDENT"; "DIABETES TYPE 2"; "DIABETES TYPE II")	371577
4	FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM")	109997
5	FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM")	4816
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	505684
7	FT=Saxagliptin OR (CT D "Saxagliptin" OR UT="Saxagliptin" OR IT="Saxagliptin" OR SH="Saxagliptin")	843
8	FT=onglyza OR (CT D "onglyza" OR UT="onglyza" OR IT="onglyza" OR SH="onglyza")	810
9	7 OR 8	843
10	FT=sulfonylurea OR (CT D "sulfonylurea" OR UT="sulfonylurea" OR IT="sulfonylurea" OR SH="sulfonylurea")	17777
11	FT=sulphonylurea OR (CT D "sulphonylurea" OR UT="sulphonylurea" OR IT="sulphonylurea" OR SH="sulphonylurea")	9170
12	FT=sulfonylharnstoff OR (CT D "sulfonylharnstoff" OR UT="sulfonylharnstoff" OR IT="sulfonylharnstoff" OR SH="sulfonylharnstoff")	88
13	FT=sulphonylharnstoff OR (CT D "sulphonylharnstoff" OR UT="sulphonylharnstoff" OR IT="sulphonylharnstoff" OR SH="sulphonylharnstoff")	0
14	FT=sulfonylharnstoffe OR (CT D "sulfonylharnstoffe" OR UT="sulfonylharnstoffe" OR IT="sulfonylharnstoffe" OR SH="sulfonylharnstoffe")	46
15	FT=Glibenclamid? OR (CT D "Glibenclamid"? OR UT="Glibenclamid"? OR IT="Glibenclamid"? OR SH="Glibenclamid"?)	19124
16	FT=Glyburid? OR (CT D "Glyburid"? OR UT="Glyburid"? OR IT="Glyburid"? OR SH="Glyburid"?)	18429

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	FT=Glipizid? OR (CT D "Glipizid"? OR UT="Glipizid"? OR IT="Glipizid"? OR SH="Glipizid"?)	4327
18	FT=Glimepirid? OR (CT D "Glimepirid"? OR UT="Glimepirid"? OR IT="Glimepirid"? OR SH="Glimepirid"?)	3807
19	CT=("SULFONYLUREA"; "SULFONYLUREA COMPOUNDS")	15356
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	35067
21	6 AND 20	20685
22	6 AND 9	763
23	Meta analysis?/(Ti;Ab;Ct;Te) OR CT=meta analysis?	80548
24	Search?/(Ti;Ab)	231776
25	DT=Review	1853948
26	23 OR 24 OR 25	2054700
27	22 AND 26	444
28	FT=Clinical Trial? OR (CT D "Clinical Trial"? OR UT="Clinical Trial"? OR IT="Clinical Trial"? OR SH="Clinical Trial"?)	1293687
29	FT=Clinical Stud? OR (CT D "Clinical Stud"? OR UT="Clinical Stud"? OR IT="Clinical Stud"? OR SH="Clinical Stud"?)	6139748
30	28 OR 29	6445487
31	29 AND 30	351
32	21 AND 26	5213
33	30 AND 32	3086

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

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel

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	21.1.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	40

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	21.1.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Saxagliptin OR Onglyza OR BMS-477118 [Intervention] AND ALL [Recruitment stats]
Treffer	38

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren

Die Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und DPP 4-Inhibitoren wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.2.2013
Suchstrategie	Diabetes mellitus [Condition] AND Metformin AND (Sitagliptin OR Vildagliptin OR Linagliptin) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	165

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

Da die Webseite des WHO ICTRP nur sehr einfache Suchanfragen und kaum Verknüpfungen zwischen Suchbegriffen zulässt, musste für jede Kombination aus Metformin und DPP-4-Inhibitor eine eigene Suche durchgeführt werden:

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 25.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Metformin AND Sitagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 65

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 25.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Metformin AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 23

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 25.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Metformin AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 7

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 4-166: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel

	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	FONSECA, V., ZHU, T., KARYEKAR, C. & HIRSHBERG, B. 2012. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. Diabetes, obesity & metabolism, 14, 365-71.	Falsche Intervention (Saxagliptin Add-on Metformin XR)
4	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
5	GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574.	Keine RCT
6	JADZINSKY, M., PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., XU, Z., ALLEN, E., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2009. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism, 11, 611-22.	Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten)
7	PFÜTZNER, A., PAZ-PACHECO, E., ALLEN, E., FREDERICH, R., CHEN, R. & INVESTIGATORS, C. V. 2011. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. Diabetes, obesity & metabolism, 13, 567-76.	Falsche Patientenpopulation (behandlungsnaive Patienten)
8	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
9	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
10	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

Tabelle 4-167: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	ASCHNER, P., CHAN, J., OWENS, D. R., PICARD, S., WANG, E., DAIN, M. P., PILORGET, V., ECHTAY, A., FONSECA, V., ASCHNER, P., CHAN, J., OWENS, D. R., PICARD, S., WANG, E., DAIN, M. P., PILORGET, V., ECHTAY, A. & FONSECA, V. 2012. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): A multicentre, randomised open-label trial. <i>The Lancet</i> , 379, 2262-2269.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Insulin+Metformin.
2	BOLLI, G., DOTTA, F., COLIN, L., MINIC, B. & GOODMAN, M. 2009. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 11, 589-95.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Pioglitazon+Metformin.
3	BOSI, E., DOTTA, F., JIA, Y. & GOODMAN, M. 2009. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 11, 506-15.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt, sie waren behandlungsnaiv
4	DAVIES, M., PRATLEY, R., HAMMER, M., THOMSEN, A. B., CUDDIHY, R., DAVIES, M., PRATLEY, R., HAMMER, M., THOMSEN, A. B. & CUDDIHY, R. 2011. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. <i>Diabetic Medicine</i> , 28, 333-337.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Liraglutid+Metformin.
5	HAAK, T., MEINICKE, T., JONES, R., WEBER, S., EYNATTEN, M. V., WOERLE, H. J., MEINICKE, T., HAAK, T., JONES, R., WEBER, S., EYNATTEN, M. V. & WOERLE, H. J. 2012. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 14, 565-574.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt.
6	KROBOT, K. J., ALLEN FERRANTE, S., DAVIES, M. J., SECK, T., MEININGER, G. E., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. <i>Current Medical Research and Opinion</i> .	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Glipizid+Metformin.
7	OLANSKY, L., REASNER, C., SECK, T. L., WILLIAMS-HERMAN, D. E., CHEN, M., TERRANELLA, L., MEHTA, A., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 13, 841-9.	Nicht passende Intervention und. Patientenpopulation. Es wird über die einfachblinde zweite Phase der Studie berichtet, in der die Patienten zur initialen Gabe von Sitagliptin+Metformin vs. Metformin andere Antidiabetika erhalten bei Nicht-Erreichen der glykämischen Kontrolle.
8	PÉREZ-MONTEVERDE, A., SECK, T., XU, L., LEE, M. A.,	Keine placebokontrollierte Studie.

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
	SISK, C. M., WILLIAMS-HERMAN, D. E., ENGEL, S. S., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 65, 930-8.	Zudem waren die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht unzureichend mit Metformin eingestellt, sie waren behandlungsnaiv
9	REASNER, C., OLANSKY, L., SECK, T. L., WILLIAMS-HERMAN, D. E., CHEN, M., TERRANELLA, L., JOHNSON-LEVONAS, A. O., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 13, 644-52.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt, sie waren behandlungsnaiv.
10	RETNAKARAN, R., QI, Y., OPSTEEN, C., VIVERO, E. & ZINMAN, B. 2010. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 12, 909-15.	Nicht passende Endpunkte. Primärer Endpunkt ist die Betazellfunktion, darüber hinaus werden keine der prädefinierten, patientenrelevanten Endpunkte berichtet.
11	ROSENSTOCK, J., AGGARWAL, N., POLIDORI, D., ZHAO, Y., ARBIT, D., USISKIN, K., CAPUANO, G., CANOVATCHEL, W. & FOR THE CANAGLIFLOZIN, D. I. A. S. G. 2012. Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> .	Es handelt sich um eine Studie in der Add-on zu Metformin verschiedene en von Canagliflozin untersucht wurden. Die Kontrollgruppen wurden mit Placebo oder Sitagliptin behandelt. Die Behandlungsphase betrug nur 12 Wochen und entspricht somit nicht den Einschlusskriterien.
12	SECK, T., NAUCK, M., SHENG, D., SUNGA, S., DAVIES, M. J., STEIN, P. P., KAUFMAN, K. D., AMATRUDA, J. M. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 64, 562-76.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Glipizid+Metformin.
13	SECK, T. L., ENGEL, S. S., WILLIAMS-HERMAN, D. E., SISK, C. M., GOLM, G. T., WANG, H., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 93, 15-7.	Nicht passender Endpunkt. Post-hoc Analyse des Composite Endpunkts HbA1c Senkung ohne Gewichtszunahme und Hypos.
14	WAINSTEIN, J., KATZ, L., ENGEL, S. S., XU, L., GOLM, G. T., HUSSAIN, S., O'NEILL, E. A., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J., O'NEILL, E. A., HUSSAIN, S., GOLM, G. T., XU, L., KAUFMAN, K. D., WAINSTEIN, J., ENGEL, S. S., GOLDSTEIN, B. J. & KATZ, L. 2012. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 14, 409-418.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm erhielt Pioglitazon. Zudem falsche Patientenpopulation (Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt, sie waren behandlungsnaiv).
15	WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., GOLM, G., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J., AMATRUDA, J. M., WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., GOLM, G., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. &	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht unzureichend mit Metformin

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
	AMATRUDA, J. M. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 12, 442-451.	eingestellt.
16	WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., LUO, E., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. & AMATRUDA, J. M. 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 25, 569-83.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt.
17	WILLIAMS-HERMAN, D., XU, L., TENG, R., GOLM, G. T., JOHNSON, J., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 14, 67-76.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt. Zudem nicht passende Endpunkte. Primärer Endpunkt ist die Betazellfunktion, darüber hinaus werden keine der prädefinierten, patientenrelevanten Endpunkte berichtet.
18	AHRÉN, B., FOLEY, J. E., FERRANNINI, E., MATTHEWS, D. R., ZINMAN, B., DEJAGER, S. & FONSECA, V. A. 2010. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. <i>Diabetes Care</i> , 33, 730-2.	Es werden keine der prädefinierten, patientenrelevanten Endpunkte berichtet.
19	AHRÉN, B., GOMIS, R., STANDL, E., MILLS, D. & SCHWEIZER, A. 2004. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> , 27, 2874-80.	Vildagliptin wird in dieser Studie nicht in der Kombination mit Metformin zugelassenen Dosis von 100 mg täglich gegeben, sondern nur 50 mg täglich.
20	AHRÉN, B., PACINI, G., FOLEY, J. E., SCHWEIZER, A., 2005. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. <i>Diabetes Care</i> , 28, 1936-1940.	Nicht passende Endpunkte. Primärer Endpunkt ist die Betazellfunktion sowie Insulinsensitivität, darüber hinaus werden keine der prädefinierten, patientenrelevanten Endpunkte berichtet.
21	BERGENSTAL, R. M., WYSHAM, C., MACCONELL, L., MALLOY, J., WALSH, B., YAN, P., WILHELM, K., MALONE, J., PORTER, L. E., BERGENSTAL, R. M., WYSHAM, C., MACCONELL, L., MALLOY, J., WALSH, B., YAN, P., WILHELM, K., MALONE, J. & PORTER, L. E. 2010. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. <i>The Lancet</i> , 376, 431-439.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Pioglitazon oder Exenatide.
22	BEST, J. H., RUBIN, R. R., PEYROT, M., LI, Y., YAN, P., MALLOY, J. & GARRISON, L. P. 2011. Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Pioglitazon oder Exenatide.

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
	with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment. <i>Diabetes Care</i> , 34, 314-9.	
23	BOLLI, G., DOTTA, F., ROCHOTTE, E., COHEN, S. E., 2008. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: A 24-week, randomized, double-blind study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 10, 82-90.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Pioglitazon+Metformin.
24	CHIEN, M. N., LEE, C. C., CHEN, W. C., LIU, S. C., LEUNG, C. H., WANG, C. H., CHIEN, M. N., LEE, C. C., CHEN, W. C., LIU, S. C., LEUNG, C. H. & WANG, C. H. 2011. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. <i>International Journal of Gerontology</i> , 5, 103-106.	Falsche Intervention. Sitagliptin wurde als Add-on zur vorhandenen Hintergrundtherapie mit oralen Antidiabetika gegeben.e
25	FERRANNINI, E., FONSECA, V., ZINMAN, B., MATTHEWS, D., AHRÉN, B., BYIERS, S., SHAO, Q. & DEJAGER, S. 2009. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 11, 157-66.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Glimepirid+Metformin
26	FILOZOF, C. & GAUTIER, J. F. 2010. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> , 27, 318-26.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Gliclazid+Metformin
27	FILOZOF, C., SCHWARTZ, S. & FOLEY, J. E. 2010. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. <i>World Journal of Diabetes</i> , 1, 19-26.	Keine placebokontrollierte Studie, sondern Sitagliptin+Metformin versus Metformindosiserhöhung
28	GOLDSTEIN, B. J., FEINGLOS, M. N., LUNCEFORD, J. K., JOHNSON, J., WILLIAMS-HERMAN, D. E. & SITAGLIPTIN 036 STUDY, G. 2007. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> , 30, 1979-87.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie nicht unzureichend mit Metformin eingestellt.
29	MATTHEWS, D. R., DEJAGER, S., AHREN, B., FONSECA, V., FERRANNINI, E., COUTURIER, A., FOLEY, J. E., ZINMAN, B., MATTHEWS, D. R., DEJAGER, S., AHREN, B., FONSECA, V., FERRANNINI, E., COUTURIER, A., FOLEY, J. E. & ZINMAN, B. 2010. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: Results from a 2-year study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 12, 780-789.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Glimepirid+Metformin
30	NAUCK, M. A., MEININGER, G., SHENG, D., TERRANELLA, L., STEIN, P. P. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 9, 194-205.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Glipizid+Metformin

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
31	PRATLEY, R. E., NAUCK, M., BAILEY, T., MONTANYA, E., CUDDIHY, R., FILETTI, S., THOMSEN, A. B., SØNDERGAARD, R. E., DAVIES, M., PRATLEY, R. E., NAUCK, M., BAILEY, T., MONTANYA, E., CUDDIHY, R., FILETTI, S., THOMSEN, A. B., SØNDERGAARD, R. E. & DAVIES, M. 2010. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. <i>The Lancet</i> , 375, 1447-1456.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Liraglutid+Metformin
32	PRATLEY, R., NAUCK, M., BAILEY, T., MONTANYA, E., CUDDIHY, R., FILETTI, S., GARBER, A., THOMSEN, A. B., HARTVIG, H., DAVIES, M. & GROUP, L.-D.-S. 2011. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 65, 397-407.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Liraglutid+Metformin
33	WYSHAM, C., BERGENSTAL, R., MALLOY, J., YAN, P., WALSH, B., MALONE, J., TAYLOR, K., WYSHAM, C., BERGENSTAL, R., MALLOY, J., YAN, P., WALSH, B., MALONE, J. & TAYLOR, K. 2011. DURATION-2: Efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. <i>Diabetic Medicine</i> , 28, 705-714.	Keine placebokontrollierte Studie. Kontrollarm enthält Exenatid+Metformin oder Pioglitazon+Metformin. In der offenen Phase erhielten die Patienten nur noch Exenatid+Metformin.
34	DEROSA, G., RAGONESI, P. D., CARBONE, A., FOGARI, E., BIANCHI, L., BONAVENTURA, A., ROMANO, D., CICERO, A. F. G., MAFFIOLI, P., DEROSA, G., RAGONESI, P. D., CARBONE, A., FOGARI, E., BIANCHI, L., BONAVENTURA, A., ROMANO, D., CICERO, A. F. G. & MAFFIOLI, P. 2012. Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> , 14, 475-484.	Falsche Patientenpopulation. Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschluss nicht unzureichend mit Metformin eingestellt.
35	SRIVASTAVA, S., SAXENA, G. N., KESHWANI, P. & GUPTA, R. 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. <i>The Journal of the Association of Physicians of India</i> , 60, 27-30.	Falscher Kontrollarm

Tabelle 4-168: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit dem zu bewertendem Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Chrysant, S. G., Chrysant, G. S., Chrysant, S. G., et al. 2012. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. <i>American Journal of Cardiology</i> , 109, 1681-1685.	Narrativer Review
2	Cobble, M. E., Frederich, R., Cobble, M. E., et al. 2012. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Assessing cardiovascular data. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 11.	Alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
3	Jose, T., Inzucchi, S. E., Jose, T., et al. 2012. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. <i>Diabetes and Vascular Disease Research</i> , 9, 109-116.	Narrativer Review
4	Kania, D. S., Gonzalvo, J. D., Weber, Z. A., et al. 2011. Saxagliptin: A clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Clinical Therapeutics</i> , 33, 1005-1022.	Narrativer Review, alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
5	Kulasa, K., Edelman, S., Kulasa, K., et al. 2010. Saxagliptin: The evidence for its place in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Core Evidence</i> , 5, 23-37.	Alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
6	Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases</i> , 20, 224-235.	Artikel enthält hauptsächlich Studien zu Sitagliptin und Vildagliptin. Lediglich eine Saxagliptin Studie wurde in der Meta-Analyse berücksichtigt und diese wurde nicht in der hier betrachteten Patientenpopulation durchgeführt sondern in behandlungs-naiven Patienten.
7	Monami, M., Dicembrini, I., Martelli, D., et al. 2011. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 27, 57-64.	Untersucht alle DPP-4 Inhibitoren, aber keine Daten zu Saxagliptin allein bezüglich kardiovaskulären Ereignissen,
8	Mosenzon, O. & Raz, I. 2012. Potential cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: current evidence and ongoing trials. <i>European Heart Journal Supplements</i> , 14 (suppl B), B22-B29.	Alle enthaltenen Daten zu kardiovaskulären Ereignissen entstammen der als relevant erachteten Publikation von Frederich 2010
9	Patil, H. R., Al Badarin, F. J., Al Shami, H. A., et al. 2012. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. <i>American Journal of Cardiology</i> , 110, 826-833.	Alle enthaltene Daten zu kardiovaskulären Ereignissen sind bereits in der Publikation von Frederich 2010 berücksichtigt und entstammen ausschließlich Monotherapie-Studien (für diese Indikation ist Saxagliptin in der BRD nicht

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
		zugelassen)
10	Schwartz, S. L. & Schwartz, S. L. 2012. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on recent studies. <i>Annals of Medicine</i> , 44, 157-169.	Narrativer Review
11	Stonehouse, A. H., Darsow, T., Maggs, D. G., et al. 2012. Incretin-based therapies. <i>Journal of Diabetes</i> , 4, 55-67.	Narrativer Review
12	Zhan, M., Xu, T., Wu, F., et al. 2012. Saxagliptin in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> , 12, 708-713.	In chinesischer Sprache

Tabelle 4-169: Im Volltext ausgeschlossene Studien aus der Suche nach systematischen Reviews mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Aronow, W. S. 2004. Oral sulfonylureas and CV mortality. <i>Geriatrics</i> , 59, 45-6.	Narrativer Review, liefert keine verwertbaren Daten
2	Bailey, C. J., Day, C., Campbell, I. W., et al. 2012. Glycaemic control and cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> , 12, 161-164.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
3	Belcher, G., Lambert, C., Goh, K. L., et al. 2004. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
4	Bennett, W. L., Maruthur, N. M., Singh, S., et al. 2011. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. <i>Annals of internal medicine</i> , 154, 602-618.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
5	Boussageon, R., Bejan-Angoulvant, T., Saadatian-Elahi, M., et al. 2011. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ (Online)</i> , 343.	Vergleicht nur intensive Therapie mit Standardtherapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
6	Boussageon, R., Supper, I., Bejan-Angoulvant, T., et al. 2012. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>PLoS Medicine</i> , 9.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
7	Eurich, D. T., McAlister, F. A., Blackburn, D. F., et al. 2007. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. <i>British Medical Journal</i> , 335, 497-501.	Nur Daten zu Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
8	Gangji, A. S., Cukierman, T., Gerstein, H. C., et al. 2007. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. <i>Diabetes Care</i> , 30, 389-394.	Die Ergebnisse zu den kardiovaskulären Ereignissen werden lediglich zwischen Sulfonylharnstoffen und Sulfonylharnstoffe-Analoga untereinander verglichen. Eine Aussage für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu anderen Substanzklassen ist nicht möglich.
9	Home, P. 2012. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> , 14 Suppl 1, 33-42.	Narrativer Review, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
10	Home, P. D., Pocock, S. J., Beck-Nielsen, H., et al. 2007. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - An interim analysis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 357, 28-38.	Keine Meta-Analyse
11	Inzucchi, S. E. 2002. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. <i>JAMA : the journal of the American Medical Association</i> , 287, 360-72.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen bezüglich kardiovaskularer Ereignisse
12	Lamanna, C., Monami, M., Marchionni, N., et al. 2011. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and</i>	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
	<i>Metabolism</i> , 13, 221-228.	
13	Marso, S. P., Kennedy, K. F., House, J. A., et al. 2010. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes and Vascular Disease Research</i> , 7, 119-130.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
14	Mattila, T. K., De Boer, A., Mattila, T. K., et al. 2010. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i> , 70, 2229-2245.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
15	Monami, M., Cremasco, F., Lamanna, C., et al. 2011. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Experimental Diabetes Research</i> , 2011.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
16	Nissen, S. E., Wolski, K., Nissen, S. E., et al. 2010. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. <i>Archives of internal medicine</i> , 170, 1191-1201.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
17	Ray, K. K., Seshasai, S. R. K., Wijesuriya, S., et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>The Lancet</i> , 373, 1765-1772.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
18	Saenz Antonio Fernandez-Esteban, I., Mataix Angel Ausejo Segura, M., Roqué i Figuls Marta Moher, D., et al. 2005. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 002966.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
19	Sander, D., Kearney, M. T., Sander, D., et al. 2009. Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: Pathophysiological and therapeutic perspectives. <i>Journal of Neurology</i> , 256, 1603-1619.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
20	Scarpello, J. H. 2003. Improving survival with metformin: the evidence base today. <i>Diabetes & metabolism</i> , 29, 6.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
21	Schäfers, R. F. 2003. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? <i>Diabetes & metabolism</i> , 29, 6.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
22	Sehra, D., Sehra, S., Sehra, S. T., et al. 2011. Sulfonylureas: Do we need to introspect safety again? <i>Expert opinion on drug safety</i> , 10, 851-861.	Narrativer Review
23	Skyler, J. S., Bergenstal, R., Bonow, R. O., et al. 2009. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 53, 298-304.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
24	Stettler, C., Allemann, S., Jüni, P., et al. 2006. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. <i>American Heart Journal</i> , 152, 27-38.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
25	Tandon, N., Ali, M. K., Narayan, K. M. V., et al. 2012.	Narrativer Review

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
	Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> , 12, 7-22.	
26	Tkác, I. & Tkác, I. 2009. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 86, 57-62.	Vergleicht nur intensive mit konventioneller Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
27	Turnbull, F. M., Abaira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> , 52, 2288-2298.	Vergleicht nur intensive mit weniger intensiven Therapie, keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
28	Udiawar, M. V., Bain, S. C., Udiawar, M. V., et al. 2012. Liraglutide in combination with metformin or sulfonylurea for the treatment of type 2 diabetes in adult patients. <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> , 4, 251-261.	Keine verwertbaren Daten zu Sulfonylharnstoffen
29	Voors, A. A., Vanr Horst Icc, D. e., Vanr Horst Icc, D. e., et al. 2011. Diabetes: A driver for heart failure. <i>Heart</i> , 97, 774-780.	Narrativer Review

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 4-170 (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 4-171 (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						
D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov, 2013i) [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2013e)	nein
CV181142	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov, 2013j)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
aktivkontrolliert, andere Kontrollbehandlung(en)						
CV181169	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01606007] (ClinicalTrials.gov, 2013k)	nein
MB102129	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01646320] (ClinicalTrials.gov, 2013h)	nein
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.						

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 4-172 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 4-172 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Nach 52 Wochen:</u></p> <p>Das primäre Ziel: Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Glipizid+Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metforminmonotherapie (≥1500 mg) haben.</p> <p>Sekundäre Ziele: Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) hatten. Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis 52 Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase</p> <p><u>Nach 104 Wochen:</u></p> <p>Tertiäres Ziel: Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin versus Glipizid jeweils gegeben als Add-on Therapie zu Metformin nach einer 104-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien bei 1. Visite (Enrollment): Informed Consent Diagnose: Typ-2-Diabetes Männer oder Frauen ≥18 Jahren Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>benutzen</p> <p>Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite</p> <p>Einschlusskriterium 2. Visite (Lead-in) (Laborwerte von Visite 1): HbA1c >6,5% und ≤10,0%</p> <p>Ausschlusskriterien bei 1. Visite: Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma Schwanger oder stillend Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschluss Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor Behandlung mit Thiazolidindionen bis zu 12 Wochen vor der 1. Visite Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie) Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor Behandlung mit antiviralen Medikamenten/ Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Behandlung Potentielle Allergie auf Metformin, Saxagliptin, Glipizid, Placebo oder deren Inhaltsstoffe Bei Eintreten einer Kontraindikation, die in den Beipackzetteln von Saxagliptin, Metformin oder Glipizid angegeben ist Kongestive Herzinsuffizienz Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie Vorherige Registrierung oder Randomisierung in der Studie Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte bei der 1. Visite):</p> <p>Serum Kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ für Männer und $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ für Frauen</p> <p>Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion</p> <p>Kreatin-Kinase ≥ 3 * ULN (upper limit of normal)</p> <p>Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankung</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortest oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 3. Visite (Randomisierung):</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 130 Zentren in 11 Ländern: Deutschland (16 Zentren), Finnland (10 Zentren), United Kingdom (14 Zentren); Ungarn (14 Zentren), Indien (5 Zentren), Südkorea (9 Zentren), Niederlande (12 Zentren), Norwegen (13 Zentren), Russland (27 Zentren), Slowakei (8 Zentren) und Vietnam (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 5 mg+open-label Metformin versus Glipizid 5-20 mg+open-label Metformin (Glipizid anfangs 5 mg, danach konnte die Dosis mit Hilfe einer double-dummy Technik (um die Verblindung zu gewährleisten), auf bis zu 20 mg angepasst werden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Nach 52 Wochen:</u></p> <p>Primär: Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c</p> <p>Sekundär: Anteil der Patienten, die mindestens eine Episode von Hypoglykämie (Unterzuckerung) hatten</p> <p>Veränderung des Körpergewichts</p> <p>Beständigkeit des Effekts auf den HbA1c von Woche 24-52</p> <p>Veränderung im Nüchternblutzucker (NBZ),</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $\leq 6,5\%$</p> <p>Veränderung im HbA1c bei Patienten mit HbA1c $\geq 7,0\%$</p> <p>Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ bei Patienten mit einem Baseline HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$</p> <p>Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β)</p> <p>Veränderung der AUC (area under the curve) von 0-180 Minuten für postprandialen Blutzucker (PBZ), Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des Oralen Glukosetoleranztests (OGTT)</p> <p>Veränderung des Insulinindex an einer Subgruppe</p> <p>Veränderung der Insulinsensitivität (gemessen anhand des Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS) und Matsuda Index) an einer Subgruppe</p> <p>Veränderung der Triglyzeride (TG), Low density Lipoprotein (LDL)-C, High density lipoprotein (HDL)-C</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Pharmakokinetik- Profil von Saxagliptin und seinem pharmakologischen Metabolit an Patienten, die sich einem OGTT unterzogen haben</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Anzahl unerwünschter und schwerwiegend unerwünschter Ereignisse, sowie unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</p> <p>Laborwerte</p> <p>EKG</p> <p>Vitalwerte</p> <p>Körperliche Untersuchung</p> <p>Körpergewicht und Anteil der Patienten, die eine Gewichtszunahme von mehr als 7% vom Ausgangswert hatten</p> <p>Plasmakonzentration von Saxagliptin-Patienten, die vordefinierte unerwünschte Ereignisse hatten oder die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, die Studie abgebrochen haben</p> <p><u>Nach 104 Wochen:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tertiär:</p> <p>Veränderung des HbA1c</p> <p>Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis</p> <p>Veränderung des Körpergewichts</p> <p>Beständigkeit des Effekts des HbA1c von Woche 24-104</p> <p>Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukose Werts</p> <p>Veränderung von NBZ, Insulin, C-Peptide, Glukagon und Proinsulin</p> <p>Anteil der Patienten einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1c $\leq 6,5\%$</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c $\geq 7,0\%$</p> <p>Anteil der Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response haben, definiert als HbA1b $< 7,0\%$ bei Patienten mit einem Baseline HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$</p> <p>Veränderung der Funktion der β-Zellen (gemessen anhand HOMA-2β)</p> <p>Veränderung der AUC (area under the curve) von 0-180 Minuten für PBZ, Insulin, C-Peptide und Glukagon, auch für PBZ bis 120 Minuten während des OGTT</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert des insulinogenen Index</p> <p>Veränderung der Insulinsensitivität gemessen anhand des OGIS und Matsuda Index</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert der Nüchtern-Lipid Parameter</p> <p>Zeit bis zum Studienabbruch wegen Mangel an Wirksamkeit</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um Unklarheiten zu vermeiden, wurde am primären und an einem sekundären Endpunkt kleine Korrekturen an der Formulierung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen:</p> <p>Standardabweichung der Veränderung des HbA1c: 1,1%; Nichtunterlegenheitsgrenze: 0,35%; 35% der Patienten werden von der Per Protokoll-Analyse ausgeschlossen. Mit einer Fallzahl von 838 Patienten gäbe es eine 95%ige Ergebnissicherheit.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
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 IVRS durchgeführt (unabhängig und zentral).
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 Kit-Nummern zur Verfügung. 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) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Anzahl und Größe der Tabletten und Kapseln für die beiden Behandlungsarme
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in Analyse-Set:</u> Alle die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während <i>lead-in</i> Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten. <u>Volles Analyse-Set</u> Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht- <i>fehlenden</i> Baseline und <i>post-Baseline</i> Wert zur Bewertung der Wirksamkeit haben. <u>Per Protokoll Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten die, die 52-Wochen randomisierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsperiode abgeschlossen, einen Baseline und Woche 52 Wert für HbA1c und keine signifikanten Protokollabweichungen haben.</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set</u></p> <p>Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten.</p> <p>Methodik:</p> <p><u>Nach 52 Wochen:</u></p> <p>Wirksamkeit:</p> <p><u>Primär:</u></p> <p>Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und Baseline HbA1c Wert als Kovariate</p> <p>Für Robustheit: repeated measures analysis (gemischtes Modell)</p> <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämisches Ereignis mittels 2-seitigem exakten Fisher-Test</p> <p>Sonst: ANCOVA und Repeated measures</p> <p>Feste-Abfolge-Test:</p> <p>Nichtunterlegenheitsvergleich HbA1c</p> <p>Überlegenheitstest für hyperglykämische Ereignisse</p> <p>Überlegenheitstest für Gewicht</p> <p>Überlegenheitstest für Beständigkeit</p> <p>Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangel an Wirksamkeit</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Deskriptiv und Kaplan-Meier</p> <p><u>Nach 104 Wochen:</u></p> <p>Wirksamkeit:</p> <p>Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c, Gewicht und NBZ: repeated measures Analyse (gemischtes Modell) (mit Behandlungsgruppe, <i>Baseline</i> Wert, <i>Zeit</i> und <i>Zeit nach Behandlungsgruppe</i>)</p> <p>Wurde wiederholt mittels ANCOVA (mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und Baseline Wert als Kovariate)</p> <p>Gleiches ANCOVA Modell für alle weiteren tertiären Variablen</p> <p>Kaplan-Meier Plot für Zeit bis Abbruch wegen Mangel an Wirksamkeit</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Deskriptiv und Kaplan-Meier</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unerwünschte Ereignisse: Subgruppen Alter, Geschlecht, Rasse
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 428 vs. 430 b) 428 vs. 430 (Randomisation Analysis Set) c) 426 vs. 426 (Full Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 52)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 11. Dezember 2007 52 Wochen: Letzter Patient letzte Visite: 28 August 2009 104 Wochen: Letzter Patient letzte Visite: 31. August 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

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

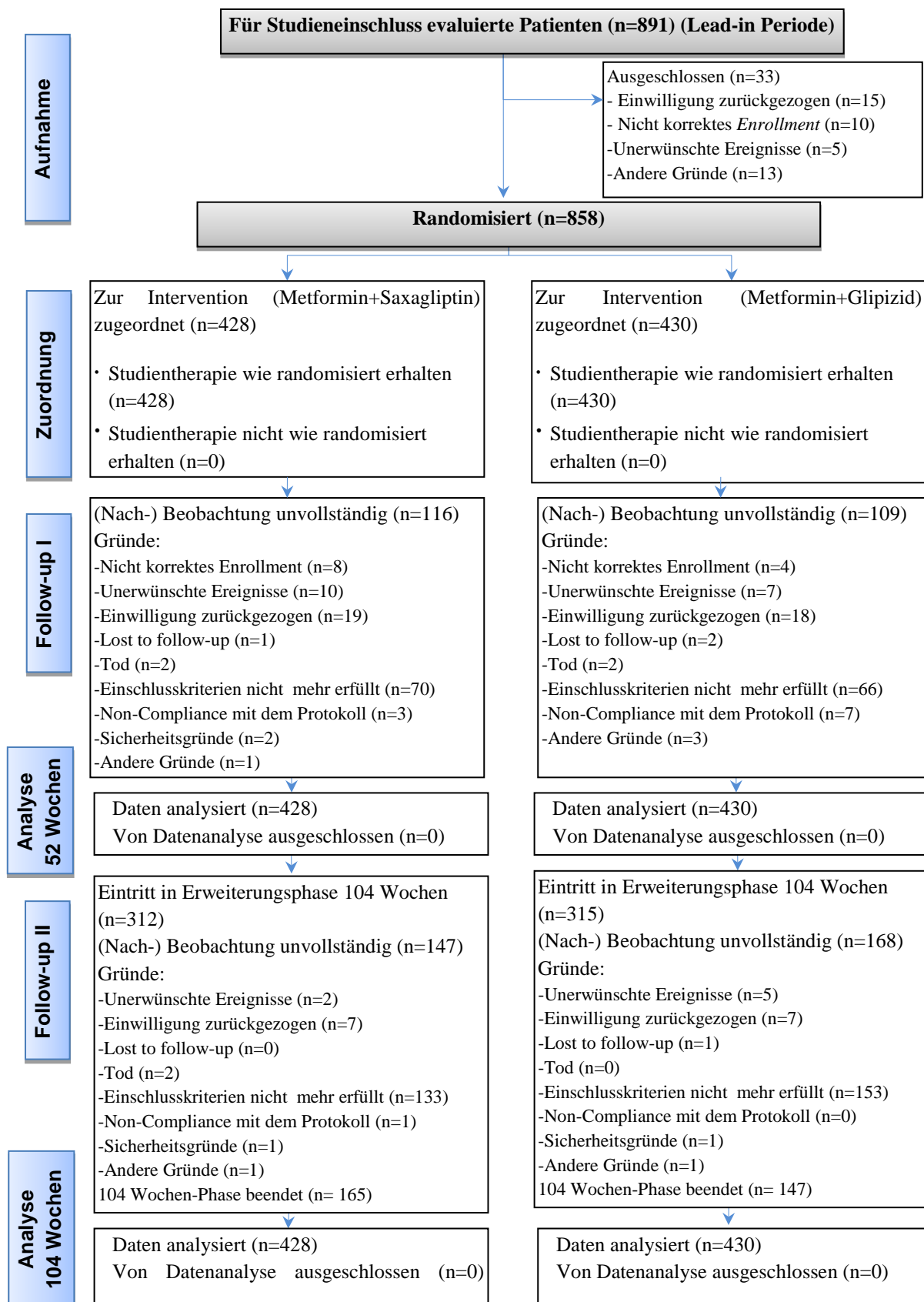


Abbildung 52: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680C00001

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Nach 52 Wochen:</u></p> <p>Das primäre Ziel: Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Saxagliptin+Metformin gegenüber Glimperid+Metformin bei älteren Patienten (≥65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes hinsichtlich des HbA1c <7% ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer).</p> <p>Sekundäre Ziele: Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c <7,0% oder <6,5%, aufwiesen. Veränderung des FPG (fasting plasma glucose) und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperlicher Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), HFS-II, EQ-5D Veränderung des totalen Cholesterols (TC), LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Informed Consent</p> <p>Diagnose: Typ-2-Diabetes</p> <p>Männer oder Frauen ≥ 65 Jahren</p> <p>Stabile Metformin-Monotherapie jeglicher Dosis für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite</p> <p>HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Klinisch signifikante Anomalie, die bei der körperlichen Untersuchung, EKG oder Labortests entdeckt wurde und die die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der Studie einschränken (nach Meinung des Prüfarztes)</p> <p>Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma</p> <p>Behandlung mit antihyperglykämischen Medikamenten (Injektion oder oral) außer Metformin</p> <p>Behandlung mit einem zusätzlichen antihyperglykämischen Medikamenten (Injektion oder oral) innerhalb 8 Wochen vor der 1. Visite.</p> <p>Schwache Nierenfunktion definiert als CrCl < 60 mL/min (nach der MDRD-Gleichung), sowie Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und Hämodialyse</p> <p>Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie); inhaliert, lokal injiziert und topischer Gebrauch waren erlaubt</p> <p>Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor</p> <p>Potentielle Allergie auf Glimperid und andere Sulphonylharstoffe oder Sulphonamide</p> <p>Hypersensitivität auf einen DPP-4-Inhibitor</p> <p>Kontraindikation gegen die in der Prüfarztbroschüre für Saxagliptin beschriebenen Therapie</p> <p>Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Glimperid beschriebenen Therapie</p> <p>Kontraindikation gegen die in der Packungsbeilage von Metformin beschriebenen Therapie</p> <p>Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie</p> <p>Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten</p> <p>Beteiligung an der Planung und Durchführung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite</p> <p>Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite</p> <p>wichtige kognitive Funktionsprobleme</p> <p>Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann.</p> <p>Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 2. Visite:</p> <p>Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion</p> <p>Kreatin-Kinase >10 * ULN</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortest oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 2. Visite:</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortest oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	52-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte, parallelgruppierte Studie; durchgeführt in 145 Zentren in Europa (Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien, UK, Ungarn)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screening Phase 2 Wochen:</p> <p>Informed Consent unterzeichnen, HbA1c-Wert bestimmen</p> <p>Enrolment Phase 2 Wochen:</p> <p>Glykämische Kontrolle des HbA1c-Wertes eingehalten (HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$), Festlegung der stabilen Metformindosis</p> <p>Lead-in Phase 2 Wochen:</p> <p>Einfach-blinde Placebogabe</p> <p>Behandlungsphase 52 Wochen:</p> <p>Saxagliptin 5 mg+ Metformin versus</p> <p>Glimepirid 1-6 mg+ Metformin</p> <p>Anpassung von Glimepiriddosis während der ersten 12 Wochen möglich</p> <p>Saxagliptindosis bleibt konstant</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Nach 52 Wochen:</u></p> <p>Das primäre Ziel: Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Saxagliptin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes hinsichtlich des HbA1c $< 7\%$ ohne Hypoglykämie (bestätigt oder schwer).</p> <p>Sekundäre Ziele: Vergleich des Patientenanteils, die mindestens eine Episode von Hypoglykämien (Unterzuckerung) während der 52-wöchigen Behandlung hatten. Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 52 Vergleich der Patientenanteile, die ein therapeutisches glykämisches Ansprechen, definiert als HbA1c $< 7,0\%$ oder $< 6,5\%$, aufwiesen. Veränderung des FPG und Insulin vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung der β-Zellfunktion (gemessen anhand des HOMA-β) vom Ausgangswert bis Woche 52 Sicherheit, untersucht über unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht und körperlicher Untersuchung. Veränderung patientenbezogener Endpunkte vom Ausgangswert bis Woche 52, gemessen mit den folgenden validierten Fragebögen: DTSQ, HFS-II, EQ-5D Veränderung des TC, LDL-C, HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 52</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen, um die Überlegenheit von Saxagliptin (anhand des HbA1c-Zielkriteriums) zu beweisen: Erreichen des HbA1c-Zielkriterium ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie: 57 bzw. 45,5% in der Saxagliptin bzw. Glimepirid-Gruppe, was einem OR von 1,59 für Saxagliptin ggü. Glimepirid entspricht. Da ein konservativer Ansatz verwendet wurde, indem alle Patienten, die nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, als Non-Responder gezählt wurden, verringerten sich die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechraten für die Fallzahlschätzung auf 51,3 bzw. 40,5% und ein OR von 1,55. Mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ergibt sich mit der CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)-Methode (mit Stetigkeitskorrektur und der Annahme von gleichen OR in den Strata) eine Fallzahl von 698 Patienten, also 349 pro Gruppe. Dabei sollten 140 Patienten pro Gruppe in dem Stratum ≥ 75 Jahre sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten, die nicht aus Gründen der glykämischen Kontrolle aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gezählt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung wurde mittels IWRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Alter ($</\geq 75$ Jahre)
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 IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral).
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 Kit-Nummern zur Verfügung. 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) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppelblinde Medikamenten-Kits mit gleicher Anzahl an gleich aussehenden Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in Analyse-Set:</u> Alle die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während lead-in Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten. <u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Volles Analyse-Set</u> Patienten die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht-fehlenden Baseline und post-Baseline Wert in mindestens einer Variable zur Bewertung der Wirksamkeit haben.</p> <p><u>Per Protokoll Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten, die keine signifikanten Protokollabweichungen haben. Die Entscheidung, welche Patienten vom vollen Analyse-Set ausgeschlossen wurden, wurde vor der Entblindung getroffen.</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten haben.</p> <p>Methodik: <u>Nach 52 Wochen:</u> Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Vergleich der Patientenanteile mit erreichtem Zielkriterium HbA1c <7% mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für Odds Ratios (einschließlich der Stratumvariable Alter </>75). Die Analyse erfolgte auf dem Sicherheits-Analyse-Set.</p> <p><u>Sekundär:</u> Anteil Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis analog zum primären Endpunkt</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten, wurde eine hierarchische Testprozedur für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte verwendet. Zuerst wurde der primäre Endpunkt, dann der Reihe nach die sekundären Endpunkte auf dem 5%-Niveau getestet. Dabei wurde der sekundäre Endpunkt nur dann als signifikant betrachtet, falls der vorangegangene Test des primären Endpunktes auch signifikant ausfiel.</p> <p>stetige Variablen: ANCOVA und Repeated measures kategoriale Variablen: analog zum primären Endpunkt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	primärer Endpunkt: Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c-Ausgangswert, Dauer der Erkrankung, HOMA-β post-hoc Subgruppen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alter, eGFR-Baseline
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 53)
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	Saxagliptin+Metformin : Glimepirid+Metformin a) 360 : 360 b) 359 : 359 c) 359 : 359
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 53)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen 20.10.2009, letzter Patient letzter Visit 14.06.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

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

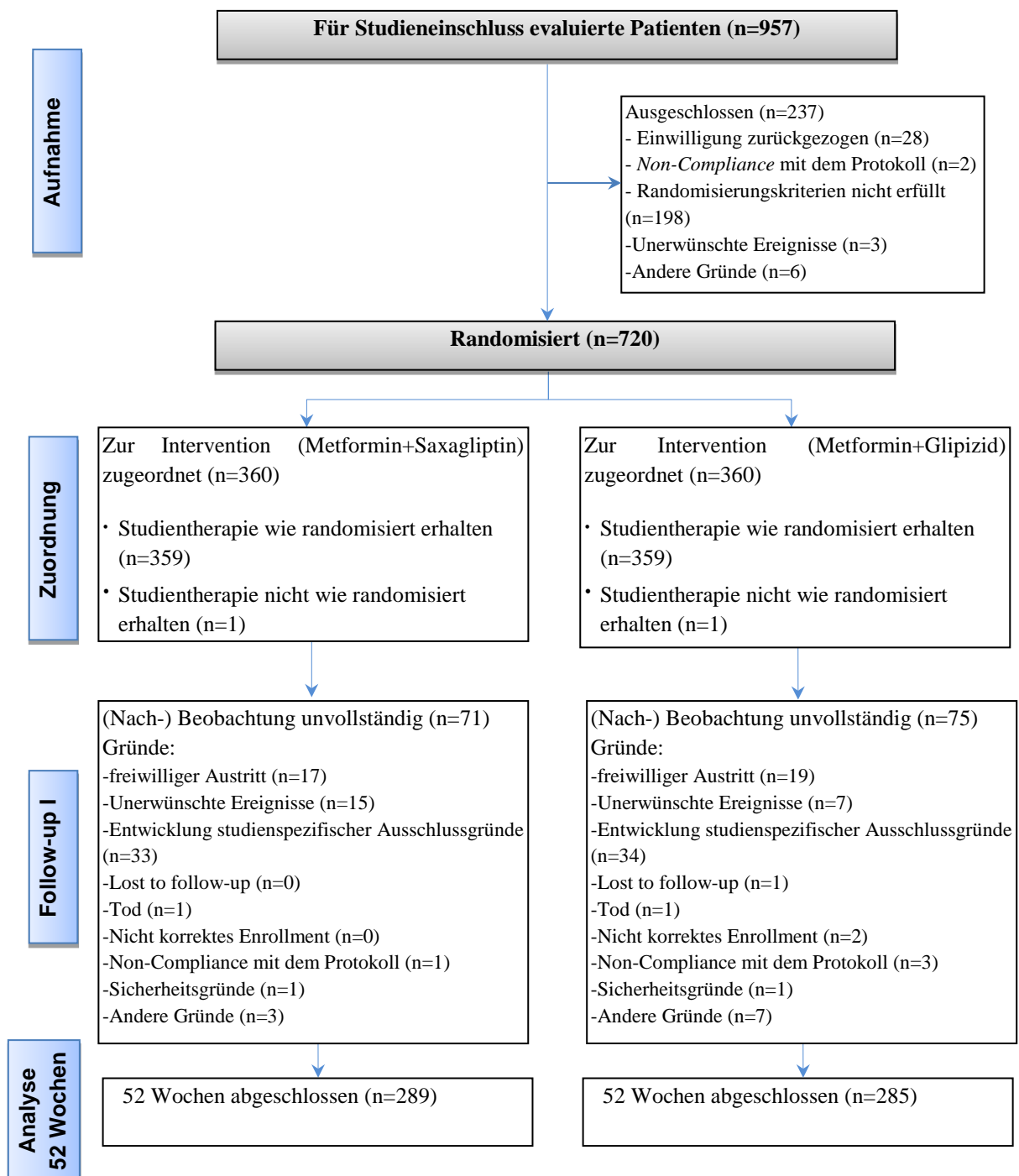


Abbildung 53: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680L00002

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Nach 18 Wochen:</u></p> <p>Primäres Ziel: Das primäre Ziel dieser Studie war zu zeigen, ob eine doppelblinde Behandlung mit Saxagliptin+Metformin nicht unterlegen zu Sitagliptin+Metformin ist, hinsichtlich der Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metforminmonotherapie (≥ 1500 mg) haben.</p> <p>Sekundäre Ziele: Veränderung vom Ausgangswert des FPG, Insulin, C-Peptid, Glukagon und Proinsulin Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,0\%$ Vergleich des Patientenanteils mit therapeutischem glykämischen Ansprechen ($\text{HbA1c} < 7,0\%$) bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,0\%$ Veränderung vom Ausgangswert der β-Zellfunktion (gemessen am HOMA-2) Veränderung vom Ausgangswert der AUC von 0 bis 180 Minuten bei postprandialer Glukose, Insulin, C-Peptide und Glukagon-Ansprechen auf einen oralen Glukosetoleranztest bei einer Patientensubgruppe* Veränderung vom Ausgangswert des Insulinogenischen Index bei einer Patientensubgruppe* Veränderung vom Ausgangswert des Insulinsensitivität gemessen anhand des OGIS und dem Matsuda-Index in einer Patientensubgruppe*</p> <p>* Ein erweiterter oraler Glukosetoleranztest wurde bei einer Patientensubgruppe des Full Analysis Set durchgeführt. Das Ziel war, 50 Patienten in diese Subgruppe einzuschließen.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit wurde zum einen mittels UE untersucht, einschließlich UE von besonderem Interesse, wie lokalisiertes Ödem, und die Haut betreffende UE, sowie hypoglykämische Ereignisse. Zum anderen wurden Laborwerte, EKG, Puls, Blutdruck, Körpergewicht gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.</p>
-	Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien bei 1. Visite (Enrollment):</p> <p>Informed Consent</p> <p>Diagnose: Typ-2-Diabetes</p> <p>Männer oder Frauen ≥ 18 Jahren bei 1. Visite</p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen</p> <p>Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite</p> <p>Einschlusskriterium 2. Visite (Lead-in) (Laborwerte von Visite 1):</p> <p>HbA1c $>6,5\%$ und $\leq 10,0\%$ (Einschluss von Patienten mit einem HbA1c $>6,5\%$ und $>7,0\%$ wurde gestoppt, sobald die Kohorte der randomisierten Patienten mit HbA1c $<7,0\%$ etwa 25% betrug, danach wurde die untere Grenze auf HbA1c $\geq 7,0\%$ für die weitere Studie gesetzt</p> <p>Ausschlusskriterien bei 1. Visite:</p> <p>Typ-1-Diabetes, Vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht ketotisches Koma</p> <p>Schwanger oder stillend</p> <p>Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschluss</p> <p>Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor</p> <p>Behandlung mit Thiazolidindionen bis zu 12 Wochen vor der 1. Visite</p> <p>Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (falls nicht Ersatztherapie). Inaliert, lokal gespritzt und topischer Gebrauch von Glukokortikoiden war erlaubt</p> <p>Behandlung mit Cytochrome P450 3A4 Induktor</p> <p>Behandlung mit antiviralen Medikamenten/HIV-Behandlung</p> <p>Potentielle Allergie auf Metformin, Saxagliptin, Sitagliptin, Placebo</p> <p>Bei Eintreten einer Kontraindikation, die in den Beipackzetteln von Saxagliptin,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metformin oder Sitagliptin angegeben ist</p> <p>Kongestive Herzinsuffizienz</p> <p>Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite</p> <p>Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie</p> <p>Drogen oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten</p> <p>Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie</p> <p>Vorherige Registrierung oder Randomisierung in der Studie</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite</p> <p>Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite</p> <p>Verfassung, die nach Meinung des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ein Risiko darstellt oder eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten kann.</p> <p>Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte bei der 1. Visite):</p> <p>Serum Kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ für Männer und $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ für Frauen</p> <p>Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion</p> <p>Kreatin-Kinase $\geq 3 * \text{ULN}$</p> <p>Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankung (Hepatitis A, B und C; Patienten mit positiven anti-HB-Antikörper konnten teilnehmen)</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund der Labortest oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 3. Visite (Randomisierung):</p> <p>Klinisch bedeutende Abnormalitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 99 Zentren in 9 Ländern: Argentinien (14 Zentren), Belgien (11 Zentren), Dänemark (9 Zentren), Frankreich (10 Zentren), Italien (9 Zentren), Mexiko (4 Zentren), Norwegen (16 Zentren), Südafrika (12 Zentren), Schweden (14 Zentren)
5	Interventionen	Saxagliptin 5 mg+open-label Metformin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	versus Sitagliptin 100 mg+open-label Metformin
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Nach 18 Wochen:</u></p> <p>Primär: Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c</p> <p>Sekundär: Veränderung vom Ausgangswert des FPG, Insulin, C-Peptid, Glukagon und Proinsulin Anteil der Patienten mit therapeutischem glykämischen Ansprechen (HbA1c \leq6,5%). Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert \geq7,0% Vergleich des Patientenanteils mit therapeutischem glykämischen Ansprechen (HbA1c <7,0%) bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert \geq7,0% Veränderung vom Ausgangswert der β-Zellfunktion (gemessen am HOMA-2) Veränderung vom Ausgangswert der AUC von 0 bis 180 Minuten der postprandialen Glukose auf einen oralen Glukosetoleranztest bei einer Patientensubgruppe Veränderung vom Ausgangswert des Insulinogenischen Index bei einer Patientensubgruppe Veränderung vom Ausgangswert der Insulinsensitivität gemessen anhand des oralen Glukose-Insulin-Sensitivitätsmodells (OGIS) und dem Matsuda-Index in einer Patientensubgruppe</p> <p>Sicherheit: UE Hypoglykämische Ereignisse Auftreten lokalisierter Ödeme und die Haut betreffende UE Schwerwiegende UE Laborwerte EKG Vitalzeichen (Puls und Blutdruck) Körperliche Untersuchung Körpergewicht Plasmakonzentration von Saxagliptin und Metaboliten bei Patienten die ein vordefiniertes UE erleben oder die Studie aufgrund von UE abbrechen</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Um Unklarheiten zu vermeiden, wurde am primären Zielkriterium kleine Korrekturen an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	der Formulierung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen: Standardabweichung der Veränderung des HbA1c: 1,1%; Nichtunterlegenheitsgrenze: 0,3%; 20% der Patienten werden von der PP-Analyse ausgeschlossen. Mit einer Fallzahl von 710 Patienten gäbe es eine 95%ige Ergebnissicherheit.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
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 strikt nach Randomisierungsliste
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 Kit-Nummern zur Verfügung.
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) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Größe, Farbe, Geruch und Geschmack der Tabletten und Kapseln für die beiden Behandlungsarme
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Lead-in Analyse-Set:</u> Alle die in Periode B mit E-Code eingeschrieben wurden und während lead-in Periode mindestens eine Dosis Placebo erhielten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Randomisiertes Analyse-Set:</u> Alle Patienten mit Randomisierungscode, die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten.</p> <p><u>Volles Analyse-Set</u> Ist eine Teilpopulation des randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine randomisierte Dosis der Wirksubstanz erhielten und mindestens einen nicht- fehlenden Baseline und post-Baseline Wert zur Bewertung der Wirksamkeit haben. Fehlende Werte an Woche 18 werden mittels LOCF ersetzt. Fehlende Baseline-Werte (3. Visite) werden durch den Wert an der 1. Visite ersetzt, falls dieser existiert</p> <p><u>Per Protokoll Analyse-Set</u> Teilpopulation des vollen Analyse-Sets; Patienten die die 18-Wochen randomisierte Behandlungsperiode abgeschlossen haben und bei denen kein Grund für einen Ausschluss vorliegt</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set</u> Teilpopulation des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die mindestens eine Dosis der Wirksubstanz erhalten.</p> <p>Methodik: <u>Nach 52 Wochen:</u> Wirksamkeit: <u>Primär:</u> Veränderungen vom Ausgangswert bzgl. HbA1c mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe als fester Effekt und Baseline HbA1c Wert als Kovariate im Per Protokoll Analyse-Set und im vollen Analyses-Set <u>Sekundär:</u> Stetige glykämische Endpunkte, wie Änderung zum Ausgangswert, werden analog zum primären Endpunkt mittels ANCOVA im vollen Analyse-Set analysiert Sicherheit: Deskriptive Auswertung</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Primärer Endpunkt: Subgruppen Baseline HbA1c ($\geq 7,0\%$, $< 7,0\%$) Unerwünschte Ereignisse: Subgruppen Alter, Geschlecht, Rasse</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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) 403 vs. 398 b) 403 vs. 398 (Randomisation Analysis Set) c) 400 vs. 395 (Full Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 54)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 08. April 2008 Letzter Patient letzte Visite: 13. März 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet

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

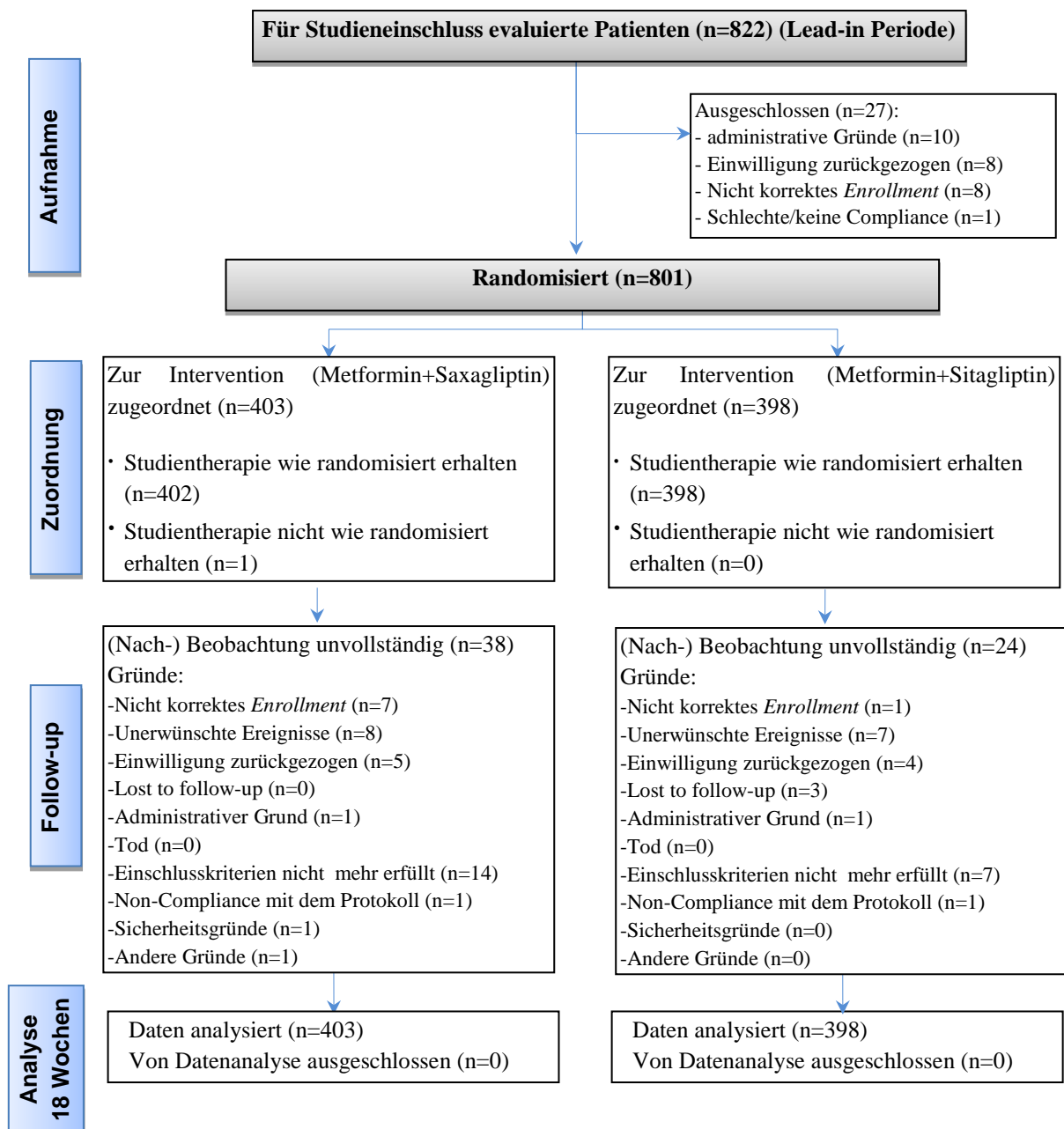


Abbildung 54: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie D1680C00002

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680C00006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <p>Vergleich (nach 24 Wochen oraler Einnahme) der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert, erreicht mittels Saxagliptin plus Metformin versus Placebo plus Metformin, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die zusätzlich zu Diät und Sport keine adäquate glykämische Kontrolle durch 1500 mg oder höheren Dosen Metformin haben.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich:</p> <p>Veränderung von der Baseline des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ)</p> <p>Veränderung von der Baseline der AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines mixed meal (Fertignudeln) tolerance test (MMTT) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten</p> <p>Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1C <7,0%</p> <p>Andere sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich:</p> <p>Veränderung von der Baseline der stufenweisen AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten*</p> <p>Veränderung von der Baseline für mixed meal insulin sensitivity model (MMIS) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten (Mari et al 2001)**</p> <p>Veränderungen von der Baseline für β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch Homöostase Modell-Analyse [HOMA-2 β])</p> <p>Veränderung von der Baseline des Nüchtern-Insulin, C-Peptide, Glukagon, Proinsulin und Proinsulin/ Insulin Ratio</p> <p>Veränderung von der Baseline des AUC von 0 bis 180 Minuten für postprandiales Insulin, C-Peptide und Glukagon während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten</p> <p>Veränderung von der Baseline des BMI, Taillenumfang und Körpergewicht</p> <p>Anteil der Patienten die einen glykämischen Response für jede der folgenden Kategorien erreichen:</p> <p>HbA1c $\leq 6,5\%$</p> <p>Abnahme des HbA1c um $\geq 0,5\%$</p> <p>Abnahme des HbA1c um $\geq 0,7\%$</p> <p>NBZ $< 6,1$ mmol/L (110 mg/dL)</p> <p>NBZ $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)</p> <p>120-Minuten PBZ $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL)</p> <p>120-Minuten PBZ $< 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)</p> <p>Veränderung (in Prozent) von der Baseline von Nüchtern-Lipiden: Totales Cholesterol (TC), Lipoprotein-Cholesterol niedriger Dichte (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), Lipoprotein-Cholesterol hoher Dichte (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) und TG</p> <p>Veränderung von der Baseline des 120-Minuten-PBZ während MMTT**</p> <p>Veränderung von der Baseline der Glukose Abweichung während MMTT**</p> <p>* Stufenweiser AUC für PBZ (0 bis 180 Minuten) war die Nettozunahme (Baseline abgezogen) im AUC PBZ für dieses Zeitintervall</p> <p>** Als Änderungen des Protokolls bzgl. der geplanten Analyse wurden der Matsuda Index (für Insulinsensitivität) und der insulinogene Index (für frühe Insulin Sekretion) als Variablen anstelle des MMIS für die Teilmenge von Patienten für welche ein MMTT durchgeführt würde, hinzugefügt. Die Veränderung von der Baseline für Insulinsensitivität wurde gelöscht (nur die Veränderung von der Baseline β-Zell Funktion musste berechnet werden) und Variablen für Glukose Abweichung und 120 Minuten PBZ während MMTT wurden hinzugefügt.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <p>Auswertung durch Bewertung von unerwünschten Ereignissen (inklusive unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse), hypoglykämischen Ereignissen, Laborwerten, EKGs, Puls, Blutdruck, Gewicht und ärztliche Untersuchung</p>
-	Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, placebokontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen der Studiendurchführung:</p> <p>7. Oktober 2008: C-Peptid Einschlusswert geändert von $\geq 0,375$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL) zu $0,33$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL). Grund: Falsche Konvertierung wurde berichtigt)</p> <p>30. Juni 2009 Proben für die Analyse von Anti-Blutplättchen Antikörper wurden von Plasma zu Serum geändert. Grund: Genauigkeit</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (Visite 1): Einverständniserklärung Typ 2 Diabetes Mann oder Frau älter als 18 Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der Studie und bis 4 Wochen danach adäquate Verhütungsmethoden verwenden. Auch Männer mussten eine Verhütungsmethode verwenden. Negativer Schwangerschaftstest innerhalb 72 Stunden vor Studienbeginn Alleinige Metformin Behandlung 1500mg oder mehr pro Tag für mindestens 8 Wochen vor Visite 1</p> <p>Einschlusskriterien beim Lead-in (Visite 2 Laborwerte von Visite 1) C-Peptid-Level $\geq 0,33$ nmol/L ($\geq 1,0$ ng/mL) HbA1c $\geq 7,2\%$ und $\leq 10,0\%$</p> <p>Einschlusskriterium Genforschung: Einverständniserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien bei Studienbeginn (Visite 1): Schwanger oder stillend Insulintherapie innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn (außer während Krankenhausaufenthalt oder Schwangerschaftsdiabetes) Vorherige Behandlung mit DPP4 Inhibitor Vorgeschichte antihyperglykämische Therapie (außer Metformin) innerhalb 8 Wochen vor Visite 1 Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden außer Substitutionstherapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Cytochrom P450 3A4 inducer</p> <p>HIV Behandlung/antivirale Medikamente</p> <p>Kontraindikationen zur Behandlung (laut IB oder Metformin Beipackzettel)</p> <p>Stauungsinsuffizienz definiert nach New York Heart Association Klasse III oder IV und/ oder linke ventrikuläre Auswurfleistung $\leq 40\%$</p> <p>Signifikante kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monaten vor Visite 1 (definiert als Myokardinfarkt, Koronarangioplastie oder Bypass, Herzklappenfehler, instabile Angina Pectoris, transitorische ischämische Attacke oder Apoplexie)</p> <p>Symptome schlecht kontrollierter Diabetes</p> <p>Typ 1 Diabetes, Vorgeschichte von diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolares nicht-ke-tonisches Koma</p> <p>Immunsupprimierte Individuen</p> <p>Gastrointestinale Operation, die die Aufnahme der Studienmedikation beeinflussen könnte.</p> <p>Vorgeschichte Hämoglobinopathien</p> <p>Vorgeschichte einer un-stabilen oder schnell fortschreitenden Nierenerkrankung.</p> <p>Vorgeschichte autoimmuner Hautkrankheit</p> <p>Vorgeschichte Alkohol- oder Drogenmissbrauch.</p> <p>Involvierung in Planung und Ausführung der Studie.</p> <p>Vorherige Einschreibung und Randomisierung in dieser Studie.</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 90 Tage vor Visite 1.</p> <p>Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb 3 Monate vor Visite 1.</p> <p>Jegliche klinisch signifikante Abnormität diagnostiziert bei ärztlicher Untersuchung oder EKG, die laut Prüfarzt die Sicherheit des Patienten oder die erfolgreiche Teilnahme an der Studie beeinträchtigt.</p> <p>Jeglicher Umstand der die Teilnahme an der Studie zu einem Risiko für den Patienten macht oder den erfolgreichen Abschluss beeinträchtigt.</p> <p>Risiko für das Protokoll oder medikamentöse Einnahmetreue.</p> <p>Ausschlusskriterien bei Lead-in (Visite 2,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laborwerte aus Visite 1)</p> <p>Serum Kreatinin $\geq 132,6 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1,5 \text{ mg/dL}$) für Männer, $\geq 123,8 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1,4 \text{ mg/dL}$) für Frauen</p> <p>Aktive Lebererkrankung und/oder signifikante abnorme Leberfunktion Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 1,5 \times$ Obergrenze der Norm (upper limit of normal, ULN) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 1,5 \times$ ULN und/oder totales Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN</p> <p>Kreatinkinase (CK) $\geq 3 \times$ ULN</p> <p>Patienten mit abnormen Schilddrüsen-stimulierenden Hormonwerten bei Visite 1 wurden bei freier T4 bewertet. Die die an T4 abnorme Werte hatten wurde ausgeschlossen</p> <p>Jegliche klinische Abnormität, diagnostiziert bei Labortest, die die Sicherheit des Patienten oder den erfolgreichen Verlauf der Teilnahme beeinträchtigen könnten</p> <p>Patienten mit signifikant abnormer Lymphozytopenie oder Thrombozytopenie</p> <p>Ausschlusskriterien bei Randomisierung (Visite 3):</p> <p>Jegliche klinische signifikante Abnormität bei ärztlicher Untersuchung, EKG oder Labortests, die Sicherheit oder Verlauf der Studie für den Patienten beeinträchtigen könnten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	40 Zentren in 3 Ländern: China (21 Zentren), Indien (7 Zentren) und Südkorea (12 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	5 mg Saxagliptin oder Placebo einmal täglich, oral Zusätzlich: mindestens 1500 mg Metformin, täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Ziele:</p> <p>Vergleich (nach 24 Wochen oraler Einnahme) der absoluten Veränderung von HbA1c vom Ausgangswert, erreicht mittels Saxagliptin plus Metformin versus Placebo plus Metformin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die zusätzlich zu Diät und Sport keine adäquate glykämische Kontrolle durch 1500 mg oder höheren Dosen Metformin hatten.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich: Veränderung von der Baseline des Nüchtern-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Plasmaglukose Werts (NBZ)</p> <p>Veränderung von der Baseline der AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten</p> <p>Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1C <7,0%.</p> <p>Andere sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich:</p> <p>Veränderung von der Baseline des stufenweisen AUC von 0 bis 180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten*</p> <p>Veränderung von der Baseline für mixed meal insulin sensitivity model (MMIS) für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten **</p> <p>Veränderungen von der Baseline für β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch Homöostase Modell-Analyse [HOMA-2])</p> <p>Veränderung von der Baseline des Nüchtern-Insulin, C-Peptide, Glukagon, Proinsulin und Proinsulin/ Insulin Ratio</p> <p>Veränderung von der Baseline des AUC von 0 bis 180 Minuten für postprandiales Insulin, C-Peptide und Glukagon während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten</p> <p>Veränderung von der Baseline des BMI, Taillenumfang und Körpergewicht</p> <p>Anteil der Patienten die einen glykämischen Response für jede der folgenden Kategorien erreichen:</p> <p>HbA1c \leq6,5%</p> <p>Abnahme des HbA1c um \geq0,5%</p> <p>Abnahme des HbA1c um \geq0,7%</p> <p>NBZ <6,1 mmol/L (110 mg/dL)</p> <p>NBZ <7.0 mmol/L (126 mg/dL)</p> <p>120-Minuten PBZ <7.8 mmol/L (140 mg/dL)</p> <p>120-Minuten PBZ <11.1 mmol/L (200 mg/dL)</p> <p>Veränderung (in Prozent) von der Baseline von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C und TG.</p> <p>Veränderung von der Baseline des 120-Minuten-PBZ während MMTT**</p> <p>Veränderung von der Baseline der Glukose</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abweichung während MMTT**</p> <p>* Stufenweiser AUC für PBZ (0 bis 180 Minuten) war die Nettozunahme (Baseline abgezogen) im AUC PBZ für dieses Zeitintervall</p> <p>** Als Änderungen des Protokolls bzgl. der geplanten Analyse wurden der Matsuda Index (für Insulinsensitivität) und der insulinogene Index (für frühe Insulin Sekretion) als Variablen anstelle des MMIS für die Teilmenge von Patienten für welche ein MMTT durchgeführt würde, hinzugefügt. Die Veränderung von der Baseline für Insulinsensitivität wurde gelöscht (nur die Veränderung von der Baseline β-Zell Funktion musste berechnet werden) und Variablen für Glukose Abweichung und 120 Minuten PBZ während MMTT wurden hinzugefügt.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <p>Auswertung durch Bewertung von unerwünschten Ereignissen (inklusive unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse), hypoglykämischen Ereignissen, Laborwerten, EKGs, Puls, Blutdruck, Gewicht und ärztliche Untersuchung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der geplanten Analyse:</p> <p>Ersetzen des sekundären Wirksamkeitsziels von Veränderung von der Baseline in MMIS durch Veränderung von der Baseline für Matsuda Index und insulinogenen Index. Grund: Die Referenz von MMIS besagte dass OGIS zur Kalkulation benutzt wird. Doch der Matsuda Index und der insulinogene Index sind in Zusammenhang mit MMTT angemessener als OGIS.</p> <p>Anpassung der Definition des Randomisierungs-Analyse-Set (alle Patienten mit Randomisierungscode und mindestens einer randomisierten Dosis des untersuchten Wirkstoffs). Grund: Konsistenz mit anderen Saxagliptin Studien</p> <p>Sicherheits-Analyse-Set wurde als Teilmenge des Randomisierungs-Analyse-Set deklariert und Analyse wurde angepasst. Grund: Konsistenz zu anderen Saxagliptin Studien</p> <p>PP Analyse der primären Zielvariable, Demografie und Baseline Diabetes-assoziierten Charakteristika wurde durchgeführt wenn mehr als 10% der Patienten einer Behandlungsgruppe Protokollverletzer waren. Grund: Konsistenz mit Per Protokoll Analysen anderer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Saxagliptin Studien</p> <p>Ergänzung: Für China wurde die Per Protokoll Analyse ohne die 10% Entscheidungsregel durchgeführt. Grund: rechtliche Bestimmungen in China</p> <p>Löschen von „und Insulinsensitivität“ in dem sekundären Ziel „Veränderung von der <i>Baseline</i> in β-Zell Funktion und Insulinsensitivität (gemessen durch HOMA-2 β), da Insulinsensitivität schon durch den Matsuda Index in den insulinogenen Index erfasst wird. Grund: Klärung der Variable um Ziele zu adressieren.</p> <p>Hinzufügen der anderen sekundären Wirksamkeits-Variable für den Endpunkt Glukose-Abweichung während MMTT. Grund: Bessere Interpretierbarkeit des Zeitverlaufs des Glukose Toleranztests</p> <p>Hinzufügen der anderen sekundären Wirksamkeits Variable für Veränderung von der <i>Baseline</i> in 120-Minuten PBZ während MMTT. Grund: Ergebnisse für diese Variable konsistent mit anderen Saxagliptin Studien zu liefern</p> <p>Logarithmierung vor ANCOVA wurde für Lipiddaten inklusive TC, HDL-C, LDL-C und TG entfernt, und Prozent Veränderung von der <i>Baseline</i> wurde mittels ANCOVA analysiert. Grund: Konsistenz mit anderen Saxagliptin Studien</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um eine 0,5%ige Differenz mit 98% Power zwischen den 2 randomisierten Behandlungsgruppen zu finden, werden 530 Patienten (265 pro Gruppe) randomisiert und behandelt (5% Signifikanzlevel), unter Annahme einer Standardabweichung der Veränderung von der <i>Baseline</i> in HbA1c von 1,2%</p> <p>Für die China Kohorte wurden 308 Patienten erwartet (154 pro Gruppe), eine Dropout Rate von 20% annehmend. Mit 90% Power könnte so ein Unterschied von 0,5% zwischen den beiden Behandlungsgruppen entdeckt werden.</p> <p>Die restlichen 222 Patienten teilten sich auf Indien (133) und Südkorea (89) auf</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungs-codes durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		computerisiertes System bei AstraZeneca
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Gleich balanciert zwischen den Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Land. Patienten wurden innerhalb jeden Zentrums sequentiell randomisiert. Randomisierung innerhalb Blöcken fortlaufender Randomisierungscodes
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	Randomisierungscodes auf Randomisierungsliste
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?	Keine Angaben
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?	Alle waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen von Saxagliptin und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u> Lead-In Analyse-Set: Alle Patienten mit Aufnahme Code und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung genommen haben Randomisiertes Analyse-Set: Alle Patienten mit Randomisierungscode und die mindestens eine randomisierte Dosis des untersuchten Produkts genommen haben Volles Analyse-Set: Teilmenge des Randomisierten Analyse-Set, mindestens eine Dosis des untersuchten Produkts und nicht-fehlende Baseline und post-Baseline Wirksamkeitsdaten Per Protokoll Analyse-Set: Teilmenge des vollen Analyse-Sets, Patienten die keine Gründe zum Ausschluss hatten</p> <p><u>Methodik:</u> Primäranalyse mit Vollem Analyse-Set mittels ANCOVA (mit absoluter Veränderung von der Baseline als abhängige Variable, Behandlung und Land als feste Haupteffekte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und Baseline HbA1c als Kovariate Für Robustheit der Primäranalyse: Repeated measures Analyse (gemischtes Modell). Enthält: Behandlungsgruppe, Baseline Messung, Land, Zeit, und Zeit nach Behandlungsgruppe. Sekundäranalyse mittels fester sequentieller Testprozedur und ANCOVA Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse mittels deskriptiver Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse des primären Endpunkts nach Land, Geschlecht, Alter, Baseline HbA1c, Dauer Seit Diabetes Typ 2 Diagnose und Baseline BMI
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 55)
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) 284 vs. 289 (Saxagliptin vs. Placebo) (erhielten Randomisierungscode) b) 283 vs. 287 (Saxagliptin vs. Placebo) c) 278 vs. 281 (Saxagliptin vs. Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Saxagliptin vs. Placebo: Nicht korrektes Enrollment: 2 vs. 0 Unerwünschtes Ereignis: 5 vs. 4 Einverständnis entzogen: 13 vs. 23 Lost to follow up: 3 vs. 1 Administrativer Grund des Sponsors: 0 vs. 0 Tod: 0 vs. 0 Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt: 4 vs. 11 Schwere Nicht-Einhaltung des Protokolls: 0 vs. 1 Sicherheitsgründe: 1 vs. 0 Andere: 1 vs. 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient aufgenommen: 12. Juni 2008 Letzter Patient letzter Visite: 23. September 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

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

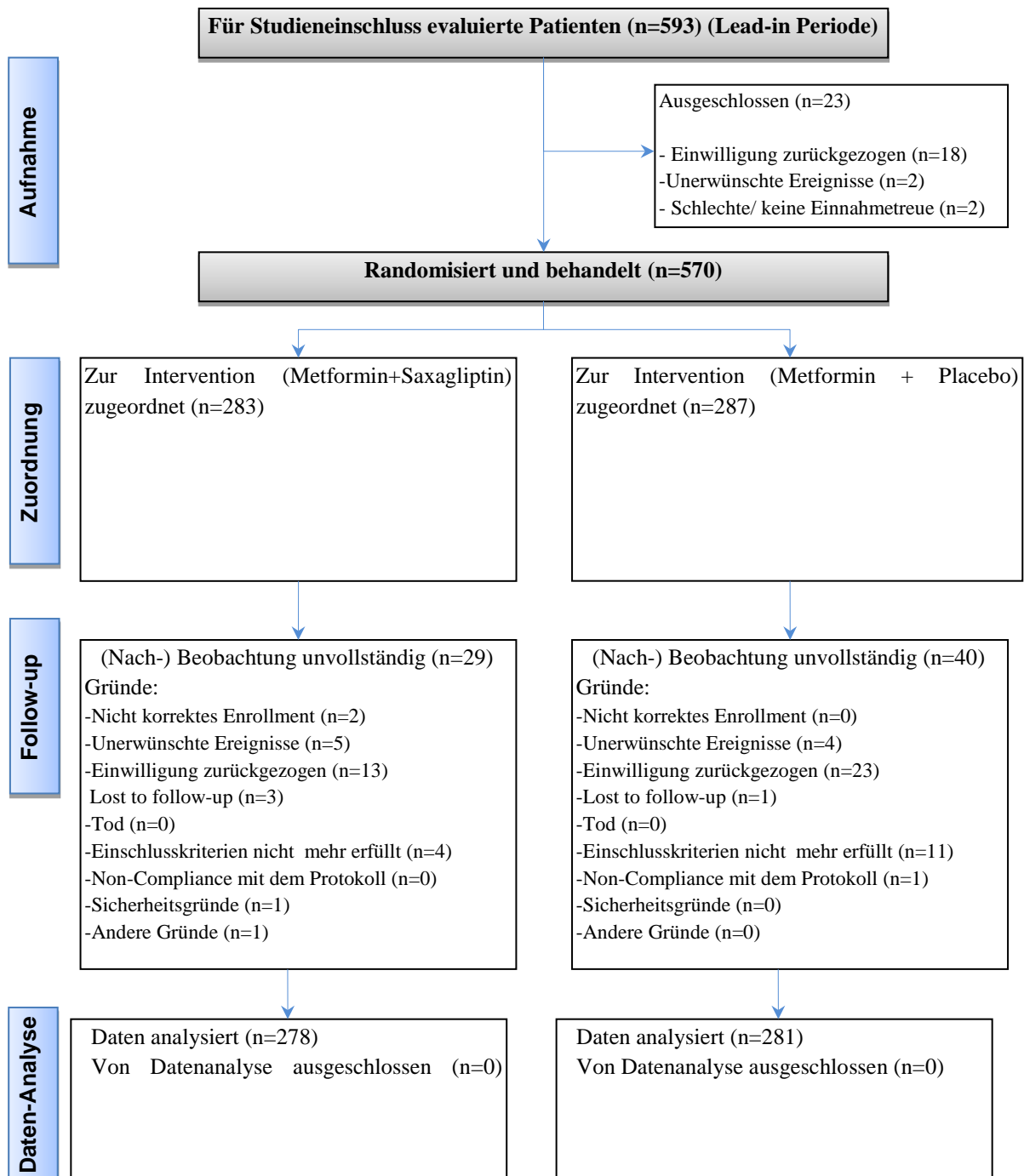


Abbildung 55: Flussdiagramm und -methodik zur Studie D1680C00006

Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CV181014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel:</p> <p>Vergleich der Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) nach einer doppelblinden 24 Wochen langen Behandlung, mit Saxagliptin+Metformin versus Placebo+Metformin an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die keine adäquate glykämische Kontrolle haben und derzeit nur mit Metformin (zwischen 1500 mg und 2250 mg) behandelt werden.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin gegeben, nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung, hinsichtlich:</p> <p>Veränderung von der Baseline des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ)</p> <p>Veränderung von der Baseline der AUC von 0-180 Minuten für PBZ während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten</p> <p>Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1C <0,7%</p> <p>Weitere Wirksamkeitsziele:</p> <p>Bewertung der Unterschiede der Veränderungen von der Baseline nach 24 Wochen oraler Einnahme doppelblinder Therapie mit Saxagliptin+Metformin vs. Placebo+Metformin, hinsichtlich:</p> <p>AUC von 0-180 Minuten für postprandiales Insulin, postprandiale C-Peptide und postprandiale Glukagon Response auf ein OGTT</p> <p>B-Zell Funktion (HOMA-2 β)</p> <p>Insulin Resistenz (HOMA-2IR)</p> <p>Nüchtern-Insulin, -C-Peptide und -Glukagon</p> <p>Bewertung für beide Therapiearme nach 24 Wochen oraler doppelblinder Therapie:</p> <p>Veränderung von der Baseline der Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen nach 0, 30, 60, 120 und 180 Minuten während OGTT</p> <p>Veränderung von der Baseline in den jeweiligen Abweichungsprofilen für Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen (Differenz zwischen den postprandialen Werten 0 und 30, 60, 120 und 180 Minuten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung von der Baseline der Insulinsensitivität und β-Zell Funktion abgeleitet aus Messungen des Insulin, C-Peptide und Glukose während OGTT</p> <p>Veränderung von der Baseline des BMI, Taillenumfang und Körpergewicht</p> <p>Anteil der Patienten die glykämischen Response für alle der folgenden Kategorien erreichen:</p> <p>A1C \leq6,5%</p> <p>A1C \leq8,0%</p> <p>Abnahme des HbA1c \geq0,5%</p> <p>Abnahme des HbA1c \geq0,7%</p> <p>NBZ <110 mg/dL (6,1 mmol/L)</p> <p>NBZ <126 mg/dL (7,0 mmol/L)</p> <p>120 Minuten PBZ <140 mg/dL (7,8 mmol/L)</p> <p>120 Minuten PBZ <200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p> <p>Prozentuale Veränderung von der Baseline von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C, TG und freie Fettsäuren (FFAs)</p> <p>Veränderung von der Baseline anderer metabolischer Marker und Interleukin-6</p> <p>Bewertung des Anteils an Patienten (für jede Dosis), die Hilfe benötigen weil sie nicht die vorbestimmten glykämischen Ziele erreichten oder die aufgrund Mangel an Wirksamkeit an Woche 4, 6, 8, 12, 16, 20 oder 24 abbrechen</p> <p>Sicherheitsziel:</p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Kohlenhydrat-Einnahme von 250 g zu 150 g geändert um mit WHO-Leitlinien zu harmonisieren.</p> <p>Ausschlusskriterium für Serum Bilirubin geändert von 2 x ULN zu 2 mg/dL um Wahrscheinlichkeit des Einschusses eines Patienten zu verringern der hohes Risiko für Komplikationen aufweist.</p> <p>Maximale Dosis in der Langzeitperiode erhöht auf 45 mg/Tag.</p> <p>Titrationkriterium für Pioglitazon geändert von >7,0% zu \geq7,0% um Behandlungsziel für das HbA1c von <7,0% zu erreichen</p> <p>Hinzufügen eines Ausschluss- und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruchkriteriums für Thrombozytopenie, Algorithmus für Monitoring des Auftretens von Thrombozytopenie und zusätzliche Visiten in den ersten 24 Wochen der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Dauer der doppelblinden Behandlung von 16 auf 24 Wochen korrigiert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Informed consent</p> <p>Typ-2-Diabetes</p> <p>Vorbehandlung mit 1500-2550 mg Metformin für mindestens 8 Wochen vor Screening</p> <p>A1C $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ bei Screening</p> <p>Nüchtern-C-Peptid Konzentration $\geq 1,0$ ng/mL</p> <p>BMI ≤ 40 kg/m²</p> <p>Männer und Frauen älter als 18 und jünger als 77 Jahre</p> <p>Nicht schwanger, nicht stillend</p> <p>Gebrauch geeigneter Verhütungsmethoden</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Bei Widerwille Verhütungsmethoden zu benutzen</p> <p>Gebrauch verbotener Verhütungsmethoden</p> <p>Schwanger oder stillend</p> <p>Positiver Schwangerschaftstest</p> <p>Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes, die die Teilnahme unmöglich macht</p> <p>Vorgeschichte von diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolarem nonketotischem Koma</p> <p>Insulintherapie innerhalb eines Jahres vor Screening</p> <p>Vorgeschichte bzw. bestehende Krankheit von:</p> <p>Signifikante kardiovaskuläre Vorgeschichte definiert als: Myokardinfarkt, Koronarangioplastie oder Bypass, Herzklappenfehler, instabile Angina Pectoris, transitorische ischämische Attacke oder Apoplexie innerhalb 6 Monate vor Eintritt in Studie. Kongestive Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Grad III oder IV und bekannte linksventrikuläre Auswurfleistung $\leq 40\%$.</p> <p>Chronische oder wiederholte zwischenzeitliche kortikosteroide Behandlung (dauerhafte kortikosteroide Ersatztherapie erlaubt)</p> <p>Instabile oder schnell fortschreitende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nierenerkrankung</p> <p>Alkohol oder Drogenmissbrauch innerhalb des vorherigen Jahres</p> <p>Instabile psychiatrische Erkrankungen</p> <p>Immunschwäche</p> <p>Hämoglobinopathie</p> <p>Blut- oder Plasmaspender in den letzten 3 Monaten vor Screening</p> <p>Einnahme anderer investigativer Medikamente oder Teilnahme an anderer Studie in den letzten 30 Tagen vor Enrollment</p> <p>Umstand, der laut Prüfarzt den Patienten die Beendigung der Studie erschwert oder einem Risiko aussetzt</p> <p>Aktive Lebererkrankung und/oder abnorme Leberfunktion, definiert als AST >2 x ULN und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) >2 x ULN und/oder Serum Total Bilirubin >2.0 mg/dL</p> <p>Vorgeschichte positiver serologischer Nachweise aktueller infektiöser Lebererkrankungen inklusive Hepatitis A, B oder C</p> <p>Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL (132,6 $\mu\text{mol/L}$) für Männer, $\geq 1,4$ mg/dL (123,8 $\mu\text{mol/L}$) für Frauen</p> <p>Kreatinin Kinase ≥ 3 x ULN</p> <p>Anämie jeglicher Kausalität, definiert als Hämoglobin $\leq 12,0$ g/dL (120 g/L) für Männer und $\leq 11,0$ g/dL (110 g/L) für Frauen</p> <p>Absolute Lymphozytenzahl <1000 Zellen/mm³</p> <p>Patienten mit abnormen Schilddrüsen-stimulierenden Hormonwerten bei der 1. Visite wurden bei freier T4 bewertet. Die an T4 abnorme Werte hatten wurde ausgeschlossen.</p> <p>Kontraindikationen zur Therapie laut IB oder Beipackzettel</p> <p>Vorgeschichte von Einnahme antihyperglykämischer Therapie (außer Metformin) innerhalb 8 Wochen vor Screening</p> <p>Gebrauch anderer antihyperglykämischer Medikamente (außer Metformin) nach Enrollment</p> <p>Behandlung mit starkem systemischen Zytochrom P450 3A4 Inhibitoren oder Induktoren oder HIV Antiviralen Medikamenten</p> <p>Vorherige Behandlung mit Saxagliptin oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeglichem DPP-4-Inhibitor Gefangene oder Zwangseinweisung zur psychischen oder physischen Therapie Blutplättchenzahl unter 145000 Zellen/ μ L
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	152 Zentren in 9 Ländern: USA (92 Zentren), Kanada (23 Zentren), Mexiko (9 Zentren), Argentinien (8 Zentren), Brasilien (7 Zentren), Puerto Rico (5 Zentren), Australien (4 Zentren), Taiwan (2 Zentren) und Chile (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Saxagliptin 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder Placebo einmal täglich, oral Metformin 500 mg, 3-5 mal täglich, oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel:</p> <p>Vergleich der Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) nach einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlung mit Saxagliptin+Metformin versus Placebo+Metformin an Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine inadäquate glykämische Kontrolle haben und derzeit nur mit Metformin (zwischen 1500 mg und 2250 mg) behandelt werden.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der Effekte von Saxagliptin versus Placebo jeweils als Add-on Therapie zu Metformin gegeben nach 24-wöchiger, doppelblinder Behandlung hinsichtlich:</p> <p>Veränderung von der Baseline des Nüchtern-Plasmaglukose Werts (NBZ)</p> <p>Veränderung von der Baseline der AUC von 0-180 Minuten für postprandiale Glukose während eines MMTT für eine Teilmenge von ungefähr 100 Patienten</p> <p>Anteil von Patienten die einen therapeutisch glykämischen Response erreichen, definiert als HbA1C <0,7%</p> <p>Weitere Wirksamkeitsziele:</p> <p>Bewertung der Unterschiede der Veränderungen von der Baseline nach oraler Einnahme von Saxagliptin+Metformin vs. Placebo+Metformin hinsichtlich:</p> <p>AUC von 0- 180 Minuten für postprandiales Insulin, postprandiale C-Peptide und postprandialen Glukagon <i>Response</i> auf ein OGTT</p> <p>B-Zell Funktion (HOMA-2 β)</p> <p>Insulin Resistenz (HOMA-2IR)</p> <p>Nüchtern-Insulin, -C-Peptide und -Glukagon</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertung für beide Therapiearme das folgende nach 24 Wochen oraler doppelblinder Therapie:</p> <p>Veränderung von der Baseline der Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen nach 0, 30, 60, 120 und 180 Minuten während OGTT</p> <p>Veränderung von der Baseline in den jeweiligen Abweichungsprofilen für Glukose, C-Peptide, Insulin und Glukagon Konzentrationen (Differenz zwischen den postprandialen Werten 0 und 30, 60, 120 und 180 Minuten)</p> <p>Veränderung von der Baseline der Insulinsensitivität und β-Zell Funktion abgeleitet aus Messungen des Insulin, C-Peptide und Glukose während OGTT</p> <p>Veränderung von der Baseline des BMI, Taillenumfangs und Körpergewichts</p> <p>Anteil der Patienten, die glykämischen Response für alle der folgenden Kategorien erreichen:</p> <p>A1C $\leq 6,5\%$</p> <p>A1C $\leq 8,0\%$</p> <p>Abnahme des HbA1c $\geq 0,5\%$</p> <p>Abnahme des HbA1c $\geq 0,7\%$</p> <p>NBZ < 110 mg/dL (6,1 mmol/L)</p> <p>NBZ < 126 mg/dL (7,0 mmol/L)</p> <p>120-Minuten PBZ < 140 mg/dL (7,8 mmol/L)</p> <p>120 Minuten PBZ < 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p> <p>Prozentuale Veränderung von der Baseline von Nüchtern-Lipiden: TC, LDL-C, HDL-C, TG und FFAs</p> <p>Veränderung von der Baseline anderer metabolischer Marker und Interleukin-6</p> <p>Bewertung (für jede Dosis) des Anteils an Patienten die Hilfe benötigen, weil sie nicht die vorbestimmten glykämischen Ziele erreichten oder die aufgrund Mangel an Wirksamkeit an Woche 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 abbrechen</p> <p>Sicherheitsziel:</p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Jeder Vergleich zwischen den Behandlungen war auf dem 0,019 Level von Dunnett's Adjustierung, so dass die Gesamt-Typ 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fehlerrate auf einem 0,05 Signifikanzlevel kontrolliert wurde. Mit 153 Patienten pro Behandlung gäbe es mindestens eine Power von 90% um einen Unterschied des HbA1c von 0,5% zwischen den Behandlungen zu entdecken, eine Standardabweichung von 1,2% annehmend Eine Dropout Rate von 15% annehmend, mussten 720 Patienten (180 pro Behandlungsarm) randomisiert werden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine formelle Zwischenanalyse geplant, aber das Data Monitoring Committee (DMC) wird Sicherheitsdaten regelmäßig reviewen und die Wirksamkeitsdaten zu einem bestimmten Zeitpunkt reviewen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generiert und verwahrt im Randomisierungszentrum innerhalb des Drug Supply Management Department von BMS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In 1:1:1:1 Verhältnis, permutierte Blöcke stratifiziert nach Zentrum
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	Durch das IVRS, Geheimhaltung der Zuteilung gegeben
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?	Patient bekam Personnummer von IVRS
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?	Während der Kurzzeit Periode waren alle verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppel-dummy Design, identisches Aussehen von Saxagliptin und Metformin
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 Studienmedikation erhielten Randomisiertes Analyse-Set: Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der doppelblinden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung erhielten Bewertbares Analyse-Set: Teilmenge des Randomisierten Analyse-Sets; Patienten die nicht insofern vom Protokoll abwichen als dass es den primären Endpunkt hätte beeinflussen können Behandeltes Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung während der Kurzzeit Periode erhielten Primäranalyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Effekt und Baseline Wert als Kovariante Primär- und Sekundäranalyse Sequentielle Test Prozedur mit paarweiser Typ 1 Fehlerrate von 0,05 Sekundäranalyse: Veränderung von der Baseline: ANCOVA, Prozentualer Anteil an Patienten mit therapeutisch glykämischem Response: Fisher's exakter Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Baseline HbA1c <8%, ≥8% - <9% und ≥9%, außerdem Dauer von Diabetes, geografische Region, Rasse, Geschlecht, Alter, Ethnizität oder BMI
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 56)
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	(Saxagliptin 2,5 mg vs. Saxagliptin 5 mg vs. Saxagliptin 10 mg vs. Placebo) a) 192 vs. 191 vs. 181 vs. 179 b) 743 (nur zusammengefasst) c) 192 vs. 191 vs. 181 vs. 179
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nur zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse (n=3) - Einwilligung zurückgezogen (n=10) - Lost to follow-up (n=2) - Tod (n=0) - Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt (n=19) - Non-Compliance mit dem Protokoll (n=6) - Administrative Gründe des Sponsors (n=1) - Andere Gründe (n=2) - Schwangerschaft (n=0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 29. Juli 2005 Studienende: 14. August 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär

a: nach CONSORT 2010.

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

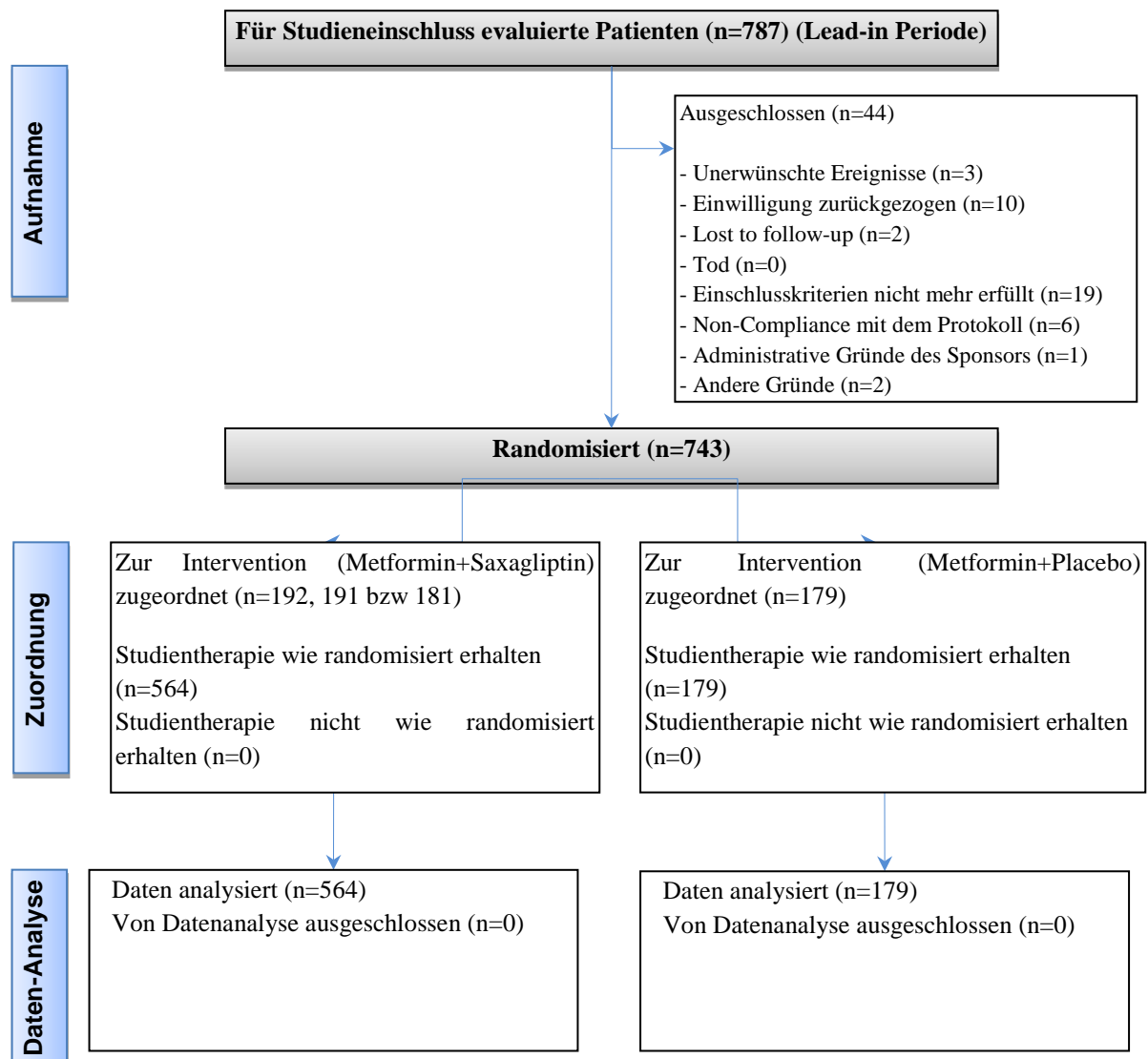


Abbildung 56: Flussdiagramm und -methodik für die Studie CV181014

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Scott 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel war die Überprüfung der Wirkung von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin-Behandlung aber unzureichend durch Metformin allein kontrolliert
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele (im Verhältnis 1:1), placebokontrollierte Wirksamkeits/Sicherheitsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Beginn der Studie wurden keine Änderungen vorgenommen
4	Probanden / Patienten	Patienten mit Typ-2-Diabetes, unzureichend durch Metformin kontrolliert
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes (Alter 18-75 Jahre), die Metformin als Monotherapie in einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für mindestens 10 Wochen vor der Eingangsuntersuchung erhielten, aber unzureichende glykämische Kontrolle zeigten (definiert durch HbA1c ≥ 7 und $\leq 11\%$) Ausschlusskriterien: Typ1-Diabetes, Insulingebrauch innerhalb 8 Wochen vor Eingangsuntersuchung, Kontraindikation für TZDs oder Metformin, sich verschlechternde Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60 ml/min), Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase mehr als zweifach über dem Normalwert, Nüchtern-glukosewert > 270 mg/dL vor der Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	nicht berichtet
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	nicht zutreffend
6	Zielkriterien	Veränderungen der HbA1c-Ausgangswerte im Vergleich zu den Werten in Woche 18 in Prozenten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	Primäres Zielkriterium: Veränderungen der HbA1c-Ausgangswerte im Vergleich zu den Werten in Woche 18 in Prozenten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Zielkriterien: Nüchternblutglukosewert (FPG), Nüchternseruminsulin, Nüchternserumproinsulin, Nüchternplasmalipide
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Patienten; Sitagliptin 100 mg/Tag n=94 Placebo n=92
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1 Blockrandomisierung
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	nicht berichtet
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?	nicht berichtet
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?	Unklar, die Autoren beschreiben die Studie als doppelblind, aber beschreiben nicht explizit wer verblindet war und wie die Verblindung durchgeführt wurde
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der Patientenpopulation, die nach Randomisierung mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte und nach Eingangsuntersuchung an mindestens einer weiteren Untersuchung teilgenommen hat. Durch Analyse der Kovarianz mittels ANCOVA Modell wurden die Behandlungsgruppen bezüglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kontinuierlichen Wirksamkeitsparametern verglichen. Schwerpunkt lag auf Veränderungen zwischen Ausgangswerten und Werten in Woche 18, mit den Ausgangswerten als Kovariate. Die Betrachtung fehlender Daten erfolgte mit der LOCF-Methode. Mittels ANCOVA wurden least squares (LS) Mittelwertsänderungen (oder prozentuale Änderungen) zwischen Ausgangswerten und Werten in Woche 18 (95% Konfidenzintervall) für jeden Wirksamkeitsendpunkt über alle Behandlungsgruppen berechnet. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass Sitagliptin der Placebo-Behandlung überlegen ist. Um Zwischen-Gruppenunterschiede aufzuzeigen wurden Interferenzttests mit p-Werten spezifiziert, dann Veränderungen in den Sitagliptin- vs. Placebo-Gruppen verglichen. Der Rosiglitazon-Behandlungsarm wurde nur zu Abschätzungszwecken eingeschlossen. Differenzen in LS Mittelwertsänderungen (prozentualen Änderungen) und 95% Konfidenzintervall wurden berechnet und damit Rosiglitazon- und Placebo- bzw. Rosiglitazon- und Sitagliptin-Gruppen aufgrund der Zwischen-Gruppenunterschiede miteinander zu vergleichen. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht berichtet
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 57)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 57)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 57)
14	Aufnahme / Rekrutierung	nicht berichtet
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden über 18 Wochen beobachtet, mit Untersuchungen nach Randomisierung in Woche 0, 3, 6, 12 und 18
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

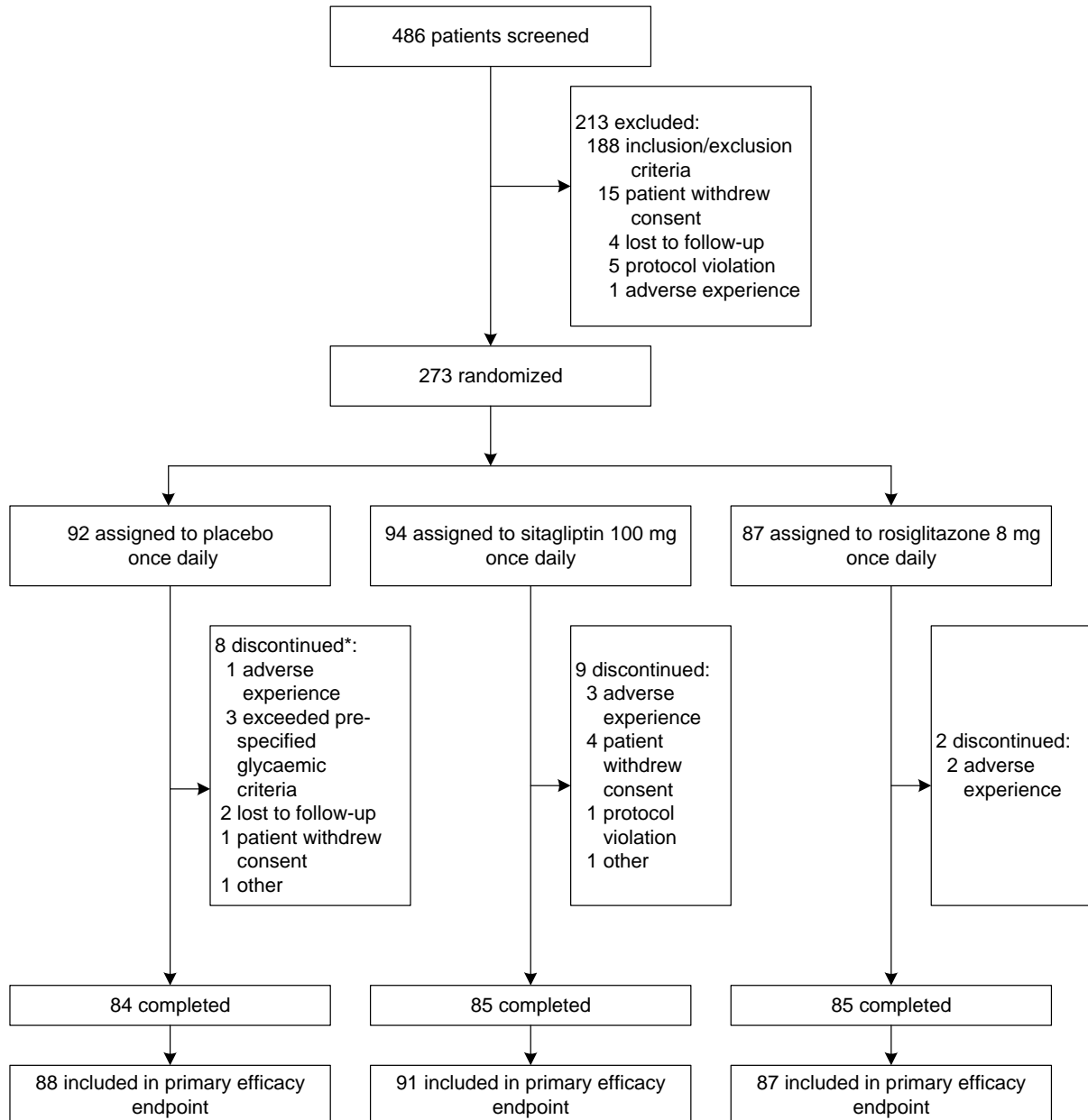


Abbildung 57: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Scott 2008.

Anmerkung: Randomisiert wurde zu Placebo, Sitagliptin und Rosiglitazon d.h. im Verhältnis von 1:1:1, aber nur der Placebo- und Sitagliptin-Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen.

Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Charbonnel 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie wurde ausgelegt um die Wirksamkeit und Sicherheit des Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitors, Sitagliptin zu überprüfen. Sitagliptin wurde erwachsenen Typ-2-Diabetes Patienten zusätzlich zu Metformin verabreicht sofern diese durch Metformin allein nicht ausreichend therapiert waren.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallel angelegte (Verhältnis 1:2) Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen
4	Probanden / Patienten	Typ-2-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Behandlung (≥ 1500 mg/Tag)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>In die Studie aufgenommen und randomisiert wurden Männer und Frauen, im Alter von 19-78 Jahren mit Typ-2-Diabetes-Erkrankung und unzureichender glykämischer Kontrolle (definiert durch $HbA1c \geq 7$ und $< 10\%$), die entweder bei Eintritt in die Studie oder nach einer Dosisfindungsphase mit einer stabilen Dosis Metformin als Monotherapie von mindestens 1500 mg/Tag behandelt wurden. Patienten, die kein orales antihyperglykämisch Medikament (OHA), eine andere OHA-Monotherapie oder Metformin mit einem anderen OHA verabreicht bekamen, konnten zur Teilnahme an der Studie ausgewählt werden, wenn ihre HbA1c-Werte den Auswahlkriterien entsprachen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit Typ-1-Diabetes, Insulintherapie innerhalb 8 Wochen vor Auswahl für die Studie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Nüchternblutzuckerwert (FPG) $> 14,4$ mmol/L zum Zeitpunkt der Randomisierung</p> <p>Während der Studie war die Einnahme anderer OHA verboten, erlaubt war die Behandlung mit fettspiegel- und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		blutdrucksenkenden Medikamenten, Schilddrüsenhormonersatztherapie und empfängnisverhütenden Medikamenten, ohne dabei ihre Dosierung zu verändern.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	nicht berichtet
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sitagliptin 100 mg täglich bzw. Placebo einmal täglich zusätzlich zur gewohnten Dosis Metformin
6	Zielkriterien	Veränderungen in den HbA1c-Werten zwischen Ausgangsuntersuchung und Untersuchung nach 24 Wochen in Prozenten
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Veränderungen in den HbA1c-Werten zwischen Ausgangsuntersuchung und Untersuchung nach 24 Wochen in Prozenten</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Veränderungen zwischen Ausgangsuntersuchung und Untersuchung nach 24 Wochen bei :</p> <p>Nüchternplasmaglukosewerten (FPG), Glukose-, Insulin-, C-Peptidkonzentrationen, gemessen unmittelbar vor, und 60 bzw. 120 min nach einer Standardmahlzeit.</p> <p>Total Cholesterin, Triglyzeriden, LDL-, HDL-, Nicht-HDL-Cholesterin und das Verhältnis von Triglyzeriden zu HDL-Cholesterin.</p> <p>Bestimmt wurden sowohl Mittelwerte für Glukose, Insulin, C-Peptide als auch AUC Werte bzw. das Verhältnis Insulin AUC zu Glukose AUC nach einer standardisierten Morgenmahlzeit.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Veränderungen vorgenommen
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Teilnehmer: Saxagliptin n=464, für Placebo n= 237
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht berichtet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	nicht berichtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht berichtet
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?	Unklar: die Autoren beschreiben die Studie als verblindet, beschreiben aber nicht wer verblindet wurde und wie die Verblindung durchgeführt wurde,
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf der Patientenpopulation, die nach Randomisierung mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten und sowohl an der Eingangsuntersuchung wie an mindestens einer weiteren Untersuchung teilgenommen haben.</p> <p>Kontinuierliche Wirksamkeitsparameter wurden mittels ANCOVA-Modell analysiert, wobei in den Behandlungsgruppen Veränderungen zwischen Eingangswerten (Tag 1/Randomisierung) und Werten in Woche 24 verglichen wurden. Die Analysen wurden bezüglich Ausgangswerten und vorausgegangener oder nicht durchgeführten hyperglykämischen Therapien angepasst. Fehlende Daten wurden gemäß LOCF behandelt. Um die Beeinflussung von Wirksamkeitsvergleichen durch die Behandlung nach Notfallindikation auszuschließen, wurden Daten nach Notfallindikation wie fehlende Daten behandelt.</p> <p>Die primäre Hypothese für diese Wirksamkeitsstudie war: die Gabe von 100 mg Sitagliptin führt, verglichen mit Placebo-Einnahme zu einer größeren Reduktion der HbA1c-Werte in Woche 24. Bestimmt durch die statistische Signifikanz der Differenz bei den kleinsten Quadraten (least-squares mean change) zwischen HbA1c-Ausgangswerten und Werten in Woche 24 Saxagliptin versus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo.</p> <p>Die Tests für die sekundären Endpunkte wurden in der Reihenfolge FPG, Glukose 2h nach der Mahlzeit durchgeführt, vorausgesetzt die primäre Wirksamkeitshypothese war erfüllt. Ferner wurde das Verhältnis der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die das Ziel HbA1c-Wert <7% in Woche 24 erreichten, bestimmt. Eine Zeit-bis-glykämischer Notfall-Analyse wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung und log-rank Test durchgeführt. Außerdem wurde das Verhältnis der Patienten in jeder Behandlungsgruppe bestimmt, die während der Studie eine glykämische Notfalltherapie erhielten.</p> <p>Sicherheitsanalysen wurden bei allen randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments/Placebo erhalten hatten.</p> <p>Interferenztests wurden durchgeführt um statistische Signifikanzlevel zu Gruppenunterschieden zu bestimmen und zwar für Hypoglykämie, vorher festgelegte spezielle gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) und Veränderungen in Körpergewicht</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 58)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 58)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 58)
14	Aufnahme / Rekrutierung	nicht berichtet.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nach Studienaufnahme fanden Untersuchungen in Woche 0, 6, 12, 18 und 24 statt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	nicht berichtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

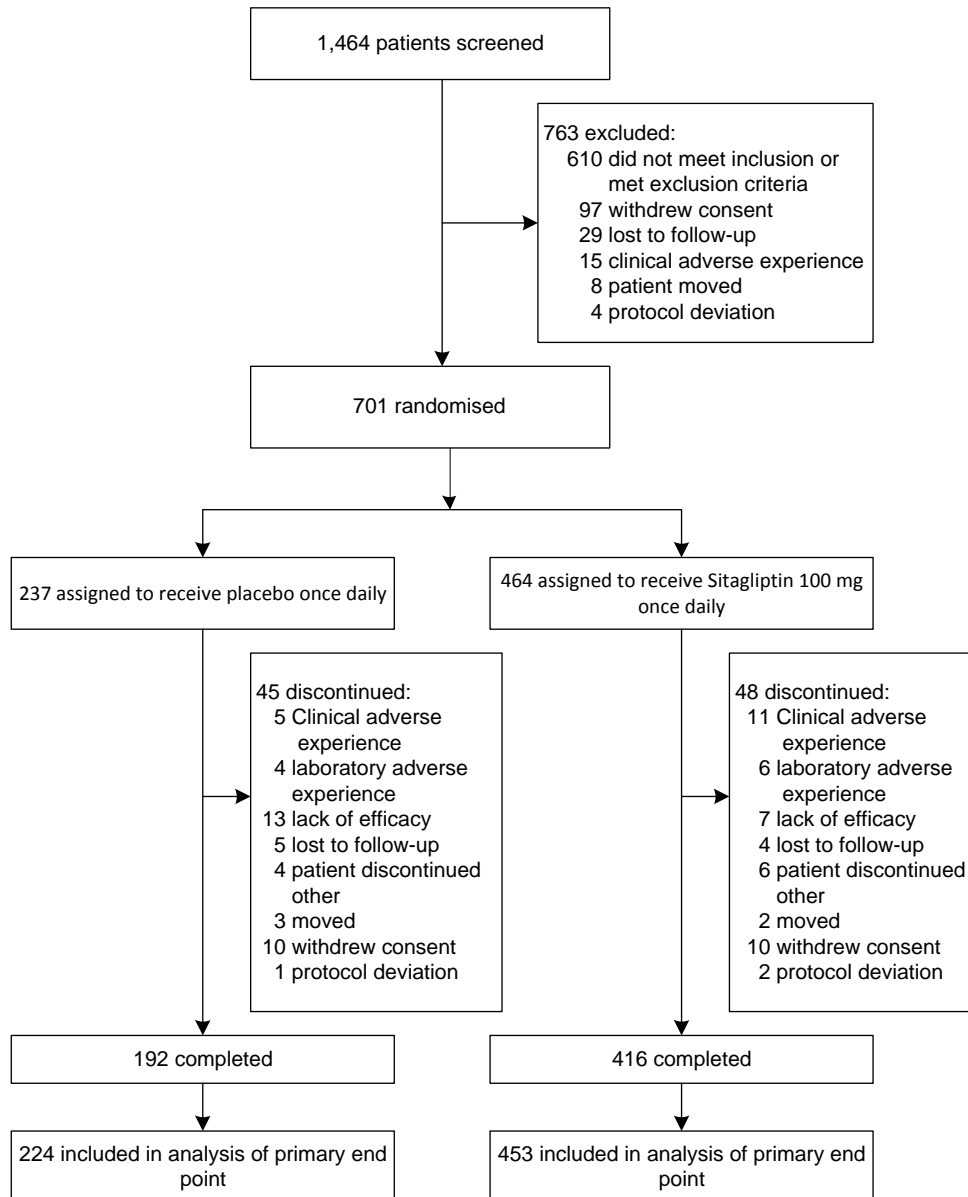


Abbildung 58: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Charbonnel 2006

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Bosi, 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin, einem neuen Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor zu bewerten. Vildagliptin wurde als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes für 24 Wochen verabreicht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel angelegte (im Verhältnis 1:1) ^b , placebokontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Änderungen wurden nach dem Studienbeginn vorgenommen
4	Probanden / Patienten	Typ-2-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Behandlung
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit Typ-2-Diabetes, die Metformin als Monotherapie für mindestens 3 Monate erhalten hatten und die mit einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg täglich für mindestens 4 Wochen vor der Eingangsvisite behandelt wurden. Die Patienten sollten einen HbA1c-Wert im Bereich 7,5-11,0% bei der Eingangsuntersuchung haben, und wenn sie nicht zu dieser Zeit die maximal verträgliche Dosis erhielten, willigten sie ein, ihre Metformin-Dosis auf 2000 mg bei der ersten Visite zu erhöhen. Männer und Frauen (falls im gebärfähigen Alter, verwendeten sie eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode), im Alter von 18-78 Jahren, mit einem BMI im Bereich von 22–45 kg/m², und mit FPG <15 mmol/L waren teilnahmeberechtigt.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten waren ausgeschlossen, wenn sie eins oder mehrere von den folgenden Symptomen hatten; Typ-1- oder eine andere Form von Diabetes, akute metabolische diabetische Komplikationen innerhalb der vergangenen 6 Monate, kongestive Herzinsuffizienz, die pharmakologische Behandlung erforderte, Herzinfarkt, instabile</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Angina oder koronare Bypassoperation innerhalb der vergangenen 6 Monate. Lebererkrankung wie Cirrhosis oder chronische aktive Hepatitis schlossen die Teilnahme aus, wie auch Nierenerkrankung oder –funktionsstörung mit Serumkreatininspiegel $\geq 132 \mu\text{mol/L}$ (Männer) oder $\geq 123 \mu\text{mol/L}$ (Frauen).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	International in 109 Zentren, 79 in USA, 8 in Frankreich, 6 in Italien und 16 in Schweden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vildagliptin 100 mg täglich (in gleichmässig verteilten Dosen), oder Placebo, zusätzlich zu der gewohnten Dosis des nicht-verblindeten Metformins.
6	Zielkriterien	Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Screening und Untersuchung nach 24 Wochen in Prozenten.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangswert und Studienendpunkt. Für Patienten, die vorzeitig abbrachen, wurden die letzten Beobachtungen übertragen. Alle Wirksamkeitsresultate beziehen sich auf die primäre ITT-Population. Sekundäre Wirksamkeitsparameter: FPG, Nüchternplasmalipide und Körpergewicht.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach dem Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	Anzahl der randomisierten Teilnehmer: Vildagliptin 100 mg/Tag: n=185; Placebo: n=182.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Nicht berichtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
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?	Unklar: die Autoren beschreiben die Studie als verblindet, beschreiben aber nicht ausdrücklich wer verblindet wurde und wie die Verblindung durchgeführt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Veränderungen der Basiswerte in primären und sekundären Endpunkten wurden mittels eines Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) verglichen, mit Behandlung und gepoolte Studienzentren (pooled centre) als Klassifikationsvariablen und Basiswert als Kovariate. Die Analysen wurden mit zweiseitigen Tests und einer statistischen Signifikanz von 0,05 durchgeführt. Multiples Testen wurde mittels Hochberg's multiple testing step-up-Methode korrigiert, um eine zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten. Die berichteten Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten schliessen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens eine Untersuchung nach der Eingangsuntersuchung stattgefunden hatte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 59)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 59)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 59)
14	Aufnahme / Rekrutierung	Nicht berichtet
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden über 24 Wochen beobachtet, mit Untersuchungen nach Randomisierung in Wochen 0, 4, 12, 16 und 24.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Anmerkungen: ^b, Randomisiert wurde zu zwei Dosen von Vildagliptin (50 mg, 100 mg) und Placebo, d. h. im Verhältnis 1:1:1, aber nur der Vildagliptin 100 mg-Arm und der Placebo-Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen.

Abkürzungen: RCT, Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; FPG, Nüchternplasmaglukose; ITT, Intention to treat, US, United States.

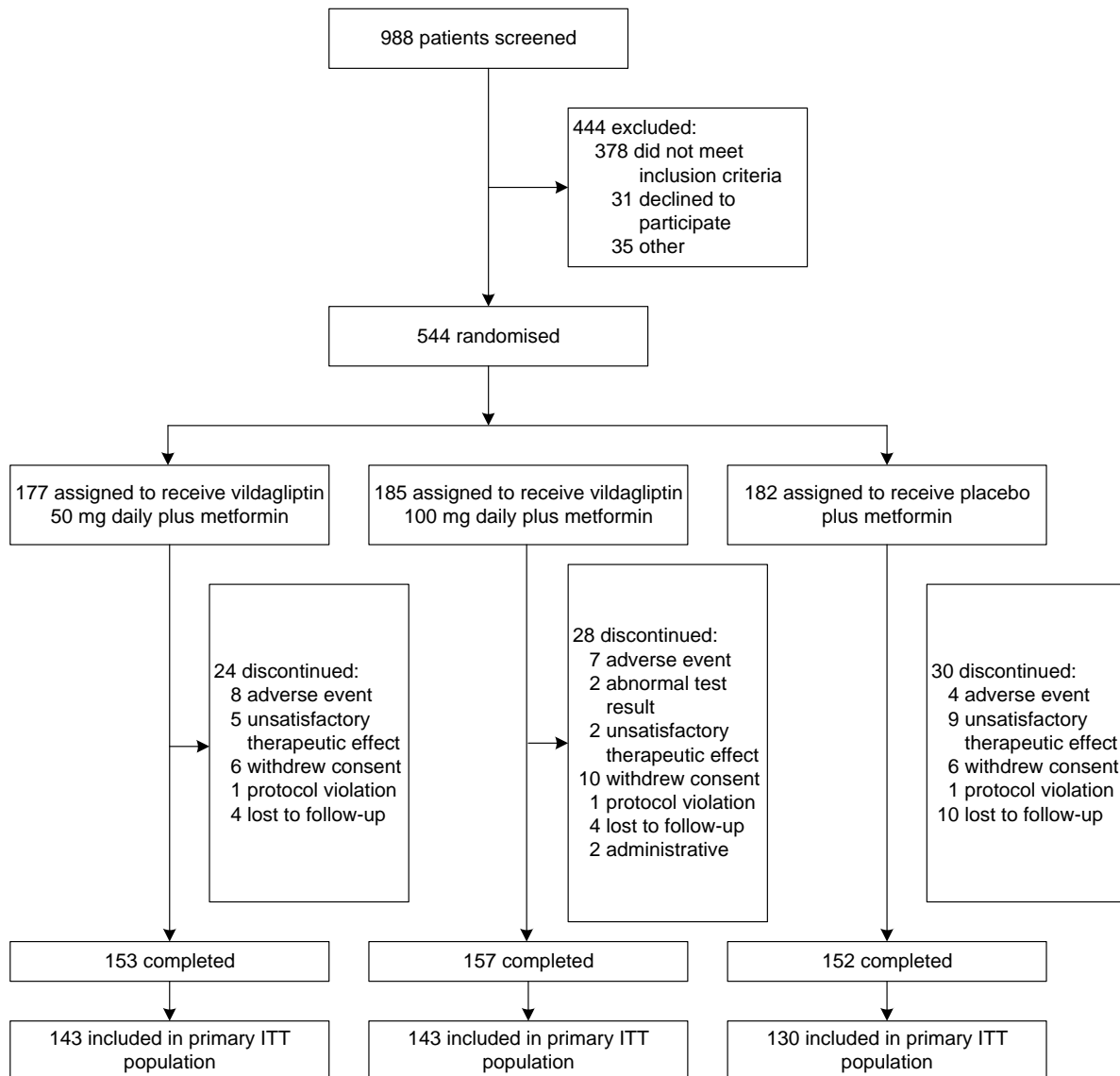


Abbildung 59: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Bosi 2007.

Anmerkungen: ^b, Randomisiert wurde zu zwei Dosen von Vildagliptin (50 mg, 100 mg) und Placebo, d. h. im Verhältnis 1:1:1, aber nur der Vildagliptin 100 mg-Arm und der Placebo-Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen.
Abkürzung: ITT, Intention to treat.

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Taskinen 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit des potenten und selektiven Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors Linagliptin zu bewerten. Linagliptin wurde als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichender glykämischer Kontrolle verabreicht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, placebokontrollierte. Parallelstudie (Verhältnis 3:1) zu Wirksamkeit und Sicherheit
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn erfolgten keine Änderungen
4	Probanden / Patienten	Typ-2-Diabetiker durch Metformin allein unzureichend kontrolliert
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Männer und Frauen im Alter von 18-80 Jahren mit Typ-2-Diabetes und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, therapiert mit Metformin ($\geq 1500 \text{ mg/Tag}$, oder maximal tolerierte Dosis) und nicht mehr als einem anderen oralen Antidiabetikum. Das Antidiabetikum musste in unveränderter Dosis 10 Wochen vor Studienzustimmung verabreicht worden sein, die Dosis an Metformin sollte ≥ 12 Wochen vor Randomisierung stabil geblieben sein. Bei der Eingangsuntersuchung lag der Schwellenwert für die Aufnahme in die Studie für HbA1c bei 7,0-10,0% für die Patienten, die Metformin als Monotherapie erhalten hatten (ungefähr Zweidrittel der Patienten) oder bei 6,5-9,0% für die Patienten, die ein zusätzliches Medikament erhalten hatten. Nach Beginn der Placebo-Gabe lag der HbA1c-Schwellenwert für alle Patienten bei 7,0-10,0%.</p> <p>Ausschlusskriterien: Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, glukose-ähnliche Peptid-1-Analogen, Insulin, oder Medikamenten gegen Fettleibigkeit innerhalb der letzten 3 Monaten, Änderungen in der Dosierung einer Schilddrüsenhormonbehandlung innerhalb der letzten 6 Wochen oder Behandlung mit systemischen Steroiden nach Studienzustimmung. Patienten wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschlossen bei Leberfunktionsstörungen (Serumwerte von Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder alkalischer Phosphatase mehr als dreifach über Normalwert, Nierenversagen oder Nierenerkrankung (Serumkreatinin $\geq 135 \mu\text{mol/L}$, Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von 6 Monaten nach Studienzustimmung. Akute oder chronische metabolische Azidose, instabile oder akute Herzinsuffizienz, vererbte Galaktoseintoleranz, Dehydrierung. Patienten durften an keiner anderen Medikamentenstudie in den vergangenen zwei Monaten teilgenommen haben.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	82 Zentren in 10 Ländern (Tschechische Republik, Finnland, Griechenland, Indien, Israel, Mexiko, Neuseeland, Russland, Schweden und USA
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Linagliptin 5 mg einmal täglich oder Placebo zusammen mit Metformin ($\geq 1500 \text{ mg}$) einmal täglich</p> <p>Während der ersten 12 Wochen der Studie konnte eine Notfallbehandlung (Sulfonylharnstoff) durchgeführt werden, wenn der Patient einen bestätigten Glukosewert $>13.3 \text{ mmol/L}$ nach Fasten über Nacht hatte. Während den letzten 12 Wochen der Studie konnte die Notfallbehandlung ab einem Glukosewert von 11.1 mmol/L nach Fasten über Nacht oder einem zufällig festgestellten Wert von $>22,2 \text{ mmol/L}$ eingeleitet werden. Die Patienten die eine Notfallbehandlung erhielten, blieben in der Studie und wurden nicht entblindet.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangsmessung und Messung in Woche 24 in Prozent</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Änderungen zwischen Ausgangswerten und Werten in Woche 24 für Nüchternserumglukose (FPG), 2h FPG, Veränderung der HbA1c- und FPG-Werte über die Zeit, Prozentsatz der Patienten, die während der Behandlung einen HbA1c-Wert $<7,0\%$ und $<6,5\%$ erreichten und der Prozentsatz der Patienten, die eine Verringerung des HbA1c-Wertes um $\geq 0,5\%$ erreichten.</p> <p>Andere Endpunkte waren das Verhältnis der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, die Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert, Veränderungen bei Biomarkern für Insulin, β -Zellfunktion und postprandialer Glukosekontrolle.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Beginn der Studie wurden keine Änderungen der Zielkriterien vorgenommen
7	Fallzahl	Randomisiert wurden : Linagliptin 5 mg einmal täglich n=523 Placebo einmal täglich n=177
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Populationsgröße von 600 Patienten (450 Linagliptin und 150 Placebo) war erforderlich um eine statistische Power von 95% sicherzustellen, um damit einen Behandlungsunterschied von 0.6% bei einer Standardabweichung von 1,6% für die Veränderungen der HbA1c-Werte zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 3:1 für Linagliptin oder Placebo, diese Allokation war stratifiziert durch das Ausmaß der glykämischen Kontrolle bei Start der Placebo-Gabe (HbA1c <8,5% oder \geq 8,5%) entsprechend einer Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Studienanmeldung
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	nicht berichtet
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?	nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Autoren beschreiben die Studie als doppelblind, berichten aber nicht explizit wer verblindet war oder wie die Verblindung durchgeführt wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt: Veränderungen zwischen HbA1c-Ausgangswerten und Werten nach 24-wöchiger Behandlung wurden mittels ANCOVA-Modell mit den fixen Faktoren Behandlung, wash-out und HbA1c-Ausgangswert als lineare Kovariate, zwischen den Linagliptin- und Placebo-Gruppen verglichen. Die Analyse wurde mit der full analysis set Population, durchgeführt (fehlende Daten wurden gemäß der LOCF-Methode berücksichtigt). Diese Gruppe umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und neben der HbA1c-Ausgangswert-Messung an mindestens einer weiteren HbA1c-Bestimmung teilgenommen haben. Auswirkungen aller Methoden beim Umgang mit fehlenden Daten wurden mittels Sensitivitätsanalysen untersucht. ANCOVA und logistische Regressionsverfahren wurden verwendet, um alle kontinuierlichen und kategorischen sekundären und Sicherheitsendpunkte zu analysieren. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt um den Einfluss einer Notfallmedikamentierung zu beschreiben. Hauptsächlich wurde mit deskriptiven statistischen Methoden gearbeitet. Für die Bewertung der Sicherheit und von Biomarkern wurden keine fehlenden Daten eingebracht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht berichtet
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 60)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 60)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 60)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Daten zur Patientenrekrutierung wurden nicht berichtet. Die Studie dauerte 24 Wochen, Messungen wurden alle 6 Wochen durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete protokollgemäß nach 24 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

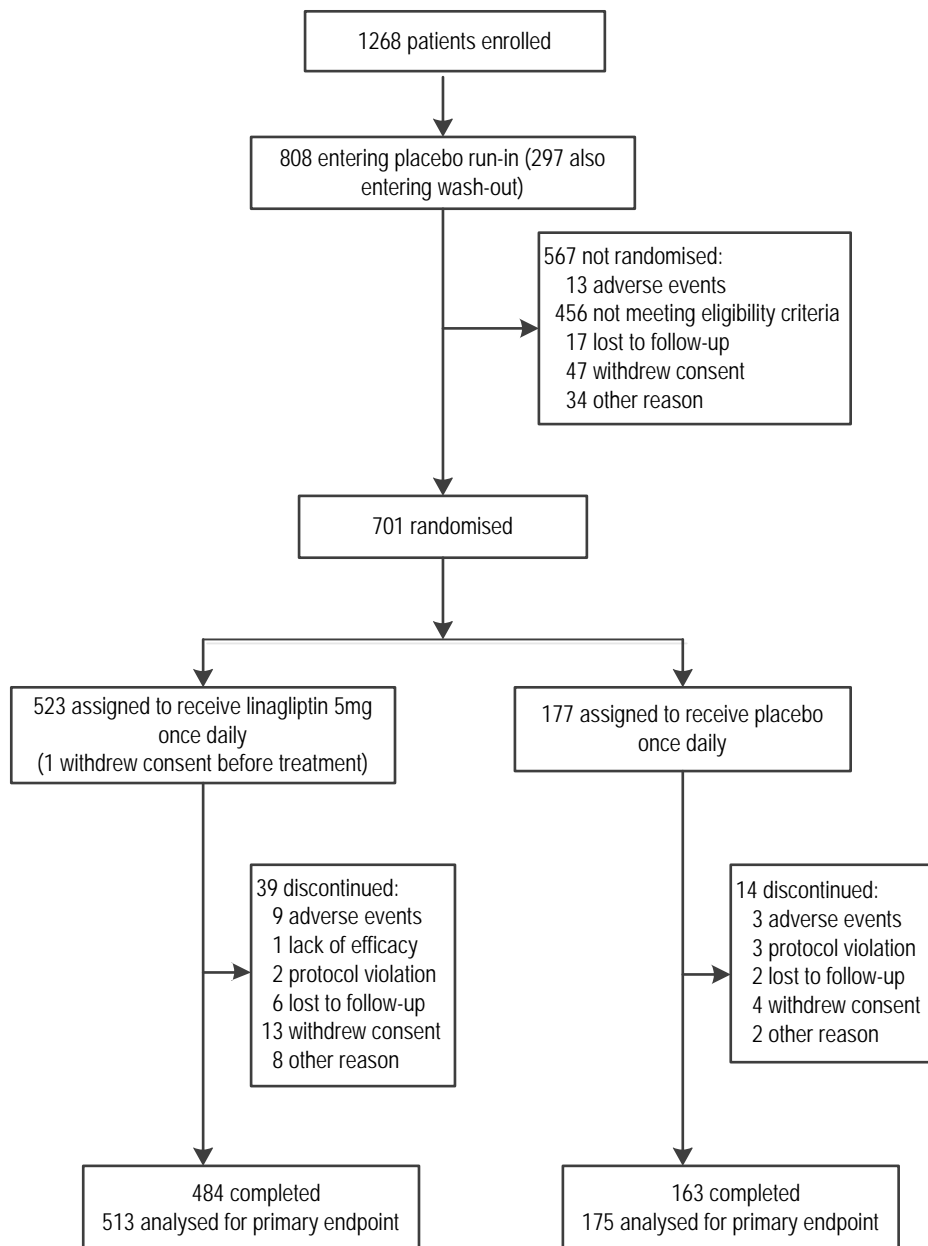


Abbildung 60: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Taskinen, 2011

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Raz, 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Studienziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin als Zusatztherapie zu Metformin bei Patienten mit mittelschwerem (HbA1c $\geq 8,0\%$ und $\leq 11,0\%$) Typ-2-Diabetes zu bewerten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, parallel angelegte (im Verhältnis 1:1) placebokontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie ^b
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Änderungen der Methodik wurden nach dem Studienbeginn vorgenommen
4	Probanden / Patienten	Typ-2-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Behandlung
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Ambulante Typ-2-Diabetes-Patienten, Männer und Frauen, im Alter von 18-78 Jahren, die zur Zeit Monotherapie mit Metformin oder einem anderen OHA erhielten, oder mit einer Kombination von Metformin und einem anderen OHA behandelt wurden, konnten zur Teilnahme an der Studie ausgewählt werden, wenn ihre HbA1c-Werte den Auswahlkriterien entsprachen – am Ende einer run-in-Periode, Patienten, die einen HbA1c-Wert von 8,0-11,0% hatten, waren wählbar für eine 2-wöchige, einfachblinde Placebo-run-in-Periode. Nach Abschluß dieser Periode, wurden Patienten randomisiert, die adäquate Therapietreue gezeigt hatten (hatten $\geq 85\%$ von den zur Verfügung gestellten Tabletten eingenommen) und Nüchtern-fingerstick-Glukose $\geq 7,2$ mmol/L und $\leq 15,6$ mmol/L hatten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Behandlung mit Insulin während 8 Wochen vor dem Screening, Behandlung mit einem Peroxisome Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPARγ)-Medikament (z. B. Pioglitazon oder Rosiglitazon) oder mit Inkretin-Mimetika (z. B. Exenatide) während 12 Wochen, Typ-1-Diabetes, BMI < 20 kg/m² oder > 43 kg/m², oder Nüchternplasmaglukose (FPG), das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konsequent <7.2 mmol/L oder >15.6 mmol/L während der run-in-Periode war. Gebrauch von einem anderen OHA neben Metformin war nicht während der Studie erlaubt. Es war den Patienten erlaubt, stabile Dosen von lipidsenkenden und antihypertensiven Medikamenten, Schilddrüsenhormonen und hormonellen Kontrazeptiva zu erhalten. Schwangere und stillende Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinational
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Sitagliptin 100 mg einmal täglich; Placebo. Beide mit Metformin (1500-2550 mg) einmal täglich.</p> <p>Beim Eintritt in die run-in-Periode, wurden die Patienten, die ein anderes OHA erhielten, auf Monotherapie mit Metformin gesetzt, das dann auf eine Dosis von mindestens 1500 mg/Tag auftitriert wurde (Maximum, 255 mg/Tag). Diese Patienten traten dann für mindestens 6 Wochen in eine Diät- und Sportübungsperiode mit einer stabilen Metformin-Dosis ein. Patienten, die schon Monotherapie mit Metformin mit einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag erhielten, traten direkt in die 6-wöchige Diät- und Sportübungsperiode ein.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Eingangsuntersuchung und Untersuchung nach 18 Wochen in Prozenten.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Änderung von FPG und von 2-h postprandialer Plasmaglukose (gemessen nach einer Standardmahlzeit) zwischen Ausgangswert und dem Wert nach 18-wöchiger Behandlung, und die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Eingangsuntersuchung und Untersuchung nach 30-wöchiger Behandlung. Weitere Endpunkte waren Nüchtern- und Postprandialblutspiegel von Insulin, C-Peptid, Proinsulin, und das Proinsulin-Insulin-Verhältnis in Woche 18, AUC für Glukose, Insulin, C-Peptid und das Insulin-Glukose-AUC-Verhältnis.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Von diesen, die β -Zellfunktion und Proinsulin-Insulin-AUC-Verhältnis wurden mittels Homöostase-Modell berechnet, um die β -Zellfunktion zu bewerten, HOMA-IR und quantitative insulin sensitivity check index wurden berechnet, um Insulinsensitivität zu bewerten. Zusätzlich, die Anzahl der Patienten, die Notfalltherapie erforderten und die Zeiten, an denen die Notfalltherapie erfolgte, wurden bewertet, wie auch die Prozentzahl der Patienten, die das therapeutische Ziel HbA1c <7% erreichten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach dem Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	Randomisierungszahlen: Sitagliptin 100 mg einmal täglich: n=96; Placebo einmal täglich: n=94
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit Annahme einer gruppeninternen Standardabweichung von 1% für die HbA1c-Messungen (Charbonnel 2006), und einer mit einem zweiseitigen Test berechneten Signifikanz $\alpha=0.05$, würden ca. 86 Patienten pro Behandlungsgruppe mit 90% statistischer Power den Beweis für einen wahren Zwischen-Gruppenunterschied von 0,5% in der Mittelwertänderung vom Ausgangswert zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Plan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
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	Nicht berichtet
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?	Nicht berichtet
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Autoren beschreiben die Studie als verblindet, beschreiben aber nicht ausdrücklich wer verblindet wurde und wie die Verblindung durchgeführt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeit wurde mittels full-analysis set (FAS) analysiert. Diese Patientenpopulation umfasste die Patienten, die nach Randomisierung mindestens eine Dosis Sitagliptin oder Placebo erhalten und sowohl an der Eingangsuntersuchung als auch an mindestens einer weiteren Untersuchung teilgenommen hatten.</p> <p>Die erste Messung von HbA1c nach Randomisierung erfolgte in Woche 6; deshalb hatten alle Patienten in der FAS-Population die doppelblinde Behandlung mindestens für 6 Wochen erhalten.</p> <p>Kontinuierliche Wirksamkeitsparameter wurden mittels Modell zur Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, wobei in den Behandlungsgruppen Veränderungen zwischen Ausgangswerten und Werten in Wochen 18 und 30 verglichen wurden, mit Therapiezuordnung, Ausgangswerte und vor-OHA-Status als Kovariaten. Die Zwischen-Gruppenunterschiede für Wirksamkeitsendpunkte wurden durch das Testen der Differenz bei den kleinsten Quadraten (least-squares mean change) bestimmt. Die fehlenden Daten wurden nach der Methode der letzten Beobachtung (last-observation-carried-forward) behandelt.</p> <p>Mit sekundären Hypothesen verbundene Endpunkte (Überlegenheit von FPG und 2h-postprandiale Glukose (PPG)-Senkung in Woche 18 und von HbA1c-Senkung in Woche 30) wurden bedingt mittels step-down-Verfahren getestet, das die Multiplizität korrigierte, und sie wurden bevorzugt in der Reihenfolge 2h-PPG in Woche 18, FPG in Woche 18, und dann HbA1c in Woche 30 getestet, vorausgesetzt, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt für HbA1c in Woche 18 erfüllt war. Der Anteil der Patienten, die das primäre HbA1c-Ziel <7,0% in Woche 18 und Woche 30 erreichten, wurde zwischen den Gruppen mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem logistischen Regressionsmodell verglichen. Der Zwischen-Gruppenunterschied in den Anteilen der Patienten, die glykämische Notfalltherapie benötigten, wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung und log-rank-Test ermittelt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert±SD präsentiert, wenn nicht anders angegeben.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit wurden analysiert mit Population bestehend von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten hatten. In die Sicherheitsanalyse wurden alle Nebenwirkungen, Laborsicherheitsmessungen, Gewicht und Vitalfunktionen eingeschlossen. Interferenztest wurde durchgeführt, um statistische Signifikanz für die Zwischen-Gruppenunterschiede für Hypoglykämie und vorher festgelegte spezielle gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen und abdominale Schmerzen) zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmungsmethode war exakter Test von Fisher, die Konfidenzintervalle wurden mit Wilsons Methode ermittelt</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Prädefinierte Subgruppen wurden bezüglich Änderungen des HbA1c-Wertes zwischen Eingangsuntersuchung und Untersuchung nach 18 und 30 Wochen analysiert, um die bereits bestehenden Risikofaktoren einzuschätzen, die potenziell das Behandlungsergebnis beeinflussen könnte. Diese Subgruppen waren definiert durch Unterschiede in Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Dauer des Diabetes, Therapie vor OHA, und Ausgangswerten von BMI, HbA1c, HOMA-β, HOMA-IR, und Proinsulin/Insulin-Verhältnis.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 61)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 61)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 61)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierungsdaten wurden nicht berichtet; die Studiendauer war 30 Wochen; Messungen wurden alle sechs Wochen vorgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend – die Studie endete nach 30 Wochen gemäß Protokoll
a: nach CONSORT 2010.		

Anmerkungen: ^b Randomisierung war Sitagliptin (100 mg/Tag) plus Metformin oder Placebo+Metformin;
Abkürzungen: ANCOVA, Kovarianzanalyse; AUC area under the curve - Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall;
 FAS, full analysis set; FPG, Nüchternplasmaglukose; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; OHA, antihyperglykämischer Wirkstoff; RCT, Randomisierte kontrollierte Studie; SD, Standardabweichung

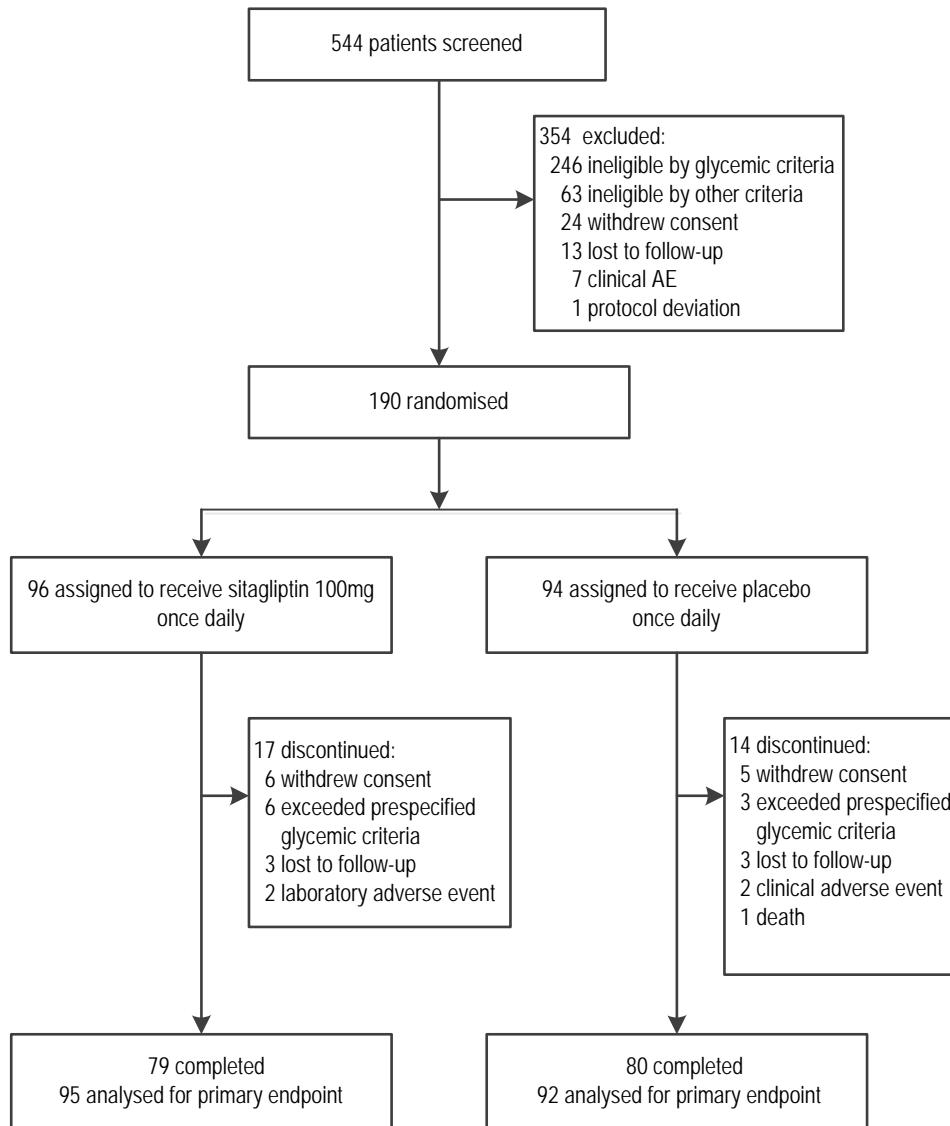


Abbildung 61: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Raz, 2008

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Pan 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin Add-on zu Metformin, bei chinesischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), die durch Metformin allein unzureichend kontrolliert waren, zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallelgruppengeführte (im Verhältnis 1:1) ^b , placebokontrollierte Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet
4	Probanden / Patienten	Mit Metformin allein nicht ausreichend kontrollierte Typ-2-Diabetiker
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Erwachsene Patienten im Alter von 18-78 Jahren mit Typ-2-Diabetes mit HbA1c-Wert von 7–10%, obwohl sie mindestens für 8 Wochen mit Metformin und mindestens für 4 Wochen mit einer stabilen Dosis Metformin (≥ 1500 mg/Tag) vor der Eingangsuntersuchung behandelt wurden.</p> <p>Zusätzliche Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten (Männer, nicht fruchtbare Frauen oder Frauen, die medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden anwandten) mit einem BMI von 20-40 kg/m² und einem Nüchternblutzucker (FPG)-Wert <270 mg/dL (15 mmol/L)</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit Typ-1-Diabetes, mit durch Bauchspeicheldrüsenverletzungen verursachtem Diabetes oder sekundären Formen von Diabetes und Patienten mit akuten metabolischen diabetischen Komplikationen (Ketoazidose oder hyperosmolarer Zustand) innerhalb der vergangenen 6 Monate; Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina oder Bypassoperation an Herzkranzgefäßen, in den vergangenen 6 Monaten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, wie Zirrhose oder chronischer aktiver Hepatitis oder mit einem der folgenden anomalen Laborbefunde bei der Eintrittsuntersuchung: Alanin-Aminotransferase (ALT) oder AST mehr als das Zweifache der Obergrenze der Normalwerte (ULN), Gesamt-Bilirubin mehr als das Zweifache der Obergrenze der Normalwerte, Serumkreatinin [Männer: ≥ 1.5 mg/dL (132 μ mol/L); Frauen: ≥ 1.4 mg/dL (123 μ mol/L)] oder Thyroidea-stimulierendes-Hormon außerhalb des normalen Rahmens, Nüchtern-Triglyceride >500 mg/dL (5.64 mmol/L)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie an 20 Orten in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vildagliptin 50 mg zweimal täglich mit Metformin (n=146) verglichen mit Placebo und Metformin (n=144) über 24 Wochen. Metformin blieb durchgehend auf einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg täglich.
6	Zielkriterien	Veränderung des HbA1c-Ausgangswertes in 24 Wochen
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Veränderung des HbA1c-Ausgangswertes bis Woche 24 Sekundäres Ziel: Veränderung des FPG-Ausgangswertes bis Woche 24 Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse untersucht und aufgezeichnet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	Randomisierungszahl: Vildagliptin 50 mg zweimal täglich + Metformin: n=146; Placebo+Metformin: n=144
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war eine Stichprobengröße von 369 randomisierten Patienten erforderlich, um mit einer statistischen Power von mindestens 90% einen statistisch signifikanten Unterschied im HbA1c-Wert (0.5%) nachzuweisen und um die Überlegenheit von Vildagliptin über Placebo durch Senkung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert nach 24 Behandlungswochen, ein zweiseitiges Signifikanz-Niveau von 0.05 angenommen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zu testen. Unter Berücksichtigung einer 12%-igen Abbruchrate, wurden 420 Patienten randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
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	Nicht berichtet
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?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Autoren bezeichneten diese Studie als "doppelblind" aber berichteten nicht ausdrücklich, wer verblindet wurde und wie die Verblindung vorgenommen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Wirksamkeitsanalyse wurde die Full-Analysis-Set-Population verwendet und die Robustheit der Ergebnisse wurde im Per-Protokoll-Set untersucht. Die Sicherheitspopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die primäre Analyse wurde, für Patienten, die frühzeitig abbrechen, die LOCF-Methode angewandt; es ist unklar ob diese auch für die sekundären Wirksamkeitsvariablen angewandt wurde. Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden anhand der Kovarianzanalyse analysiert mit Behandlung und Region (pooled-centre) als Klassifikationsfaktoren und der Ausgangswertvariablen als Kovariable

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analysen wurden anhand zweiseitigen Tests und einem statistischen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Präspezifizierte Subgruppenanalysen über die Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis zum Endpunkt wurden durchgeführt in Übereinstimmung zum Ausgangswert HbA1c ($\leq 8\%$ und $> 8\%$; $\leq 9\%$ und $> 9\%$), Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre), Geschlecht Ausgangswert BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)</p> <p>Während der Metformin-Therapie und während der Diabetes-Erkrankung wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Placeboresponse zu untersuchen. Der Prozentsatz der Responder hinsichtlich der jeweiligen Responsekriterien wurde zwischen Behandlungsgruppen, unter Verwendung von Chi-Squared-Tests (Responsekriterien: Endpunkt HbA1c $< 7\%$, oder Endpunkt HbA1c $\leq 6.5\%$, oder HbA1c Veränderung von Ausgangswert am Endpunkt $\geq 1\%$, oder HbA1c Veränderung von Ausgangswert am Endpunkt $\geq 0.7\%$ oder $\geq 0.5\%$)</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 62)
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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 62)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 62)
14	Aufnahme / Rekrutierung	Nicht berichtet
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie bestand aus zwei Perioden: Screenings- und randomisierte Behandlungsperiode. Es gab 7 Visiten während der randomisierten Behandlungsperiode, in Woche 0 (Ausgangswert), 4, 8, 12, 16, 20 und 24.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend – Studie endete wie geplant
a: nach CONSORT 2010.		

Anmerkungen: ^a, Nach CONSORT 2010 checklist (Moher, 2010); ^b, Randomisierung erfolgte zu zwei Dosen Vildagliptin (50 mg zweimal täglich und 50 mg täglich) und Placebo d. h. in einem Verhältnis 1:1:1, aber nur Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich)-Arm und Placebo- Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, *Body-Mass-Index*; FPG, Nüchternplasmablutzucker; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; LOCF, Last observation carried forward; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus; ULN, Obergrenze des Normalwertes

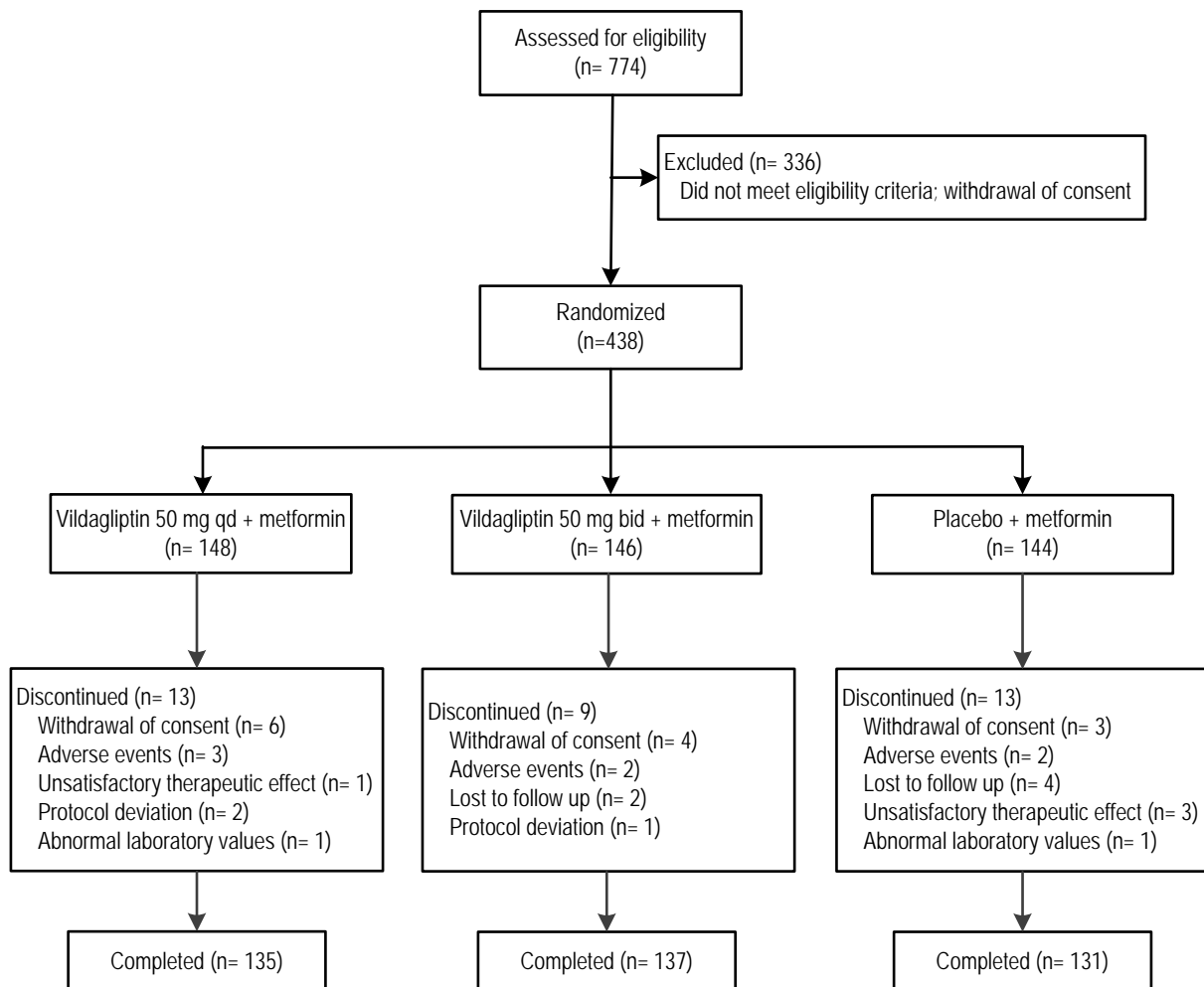


Abbildung 62: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie von Pan, 2012

Anmerkungen: Randomisierung erfolgte zu zwei Dosen Vildagliptin (50 mg zweimal täglich und 50 mg täglich) und Placebo d. h. in einem Verhältnis 1:1:1, aber nur Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich)-Arm und Placebo-Arm wurden für die Nutzenbewertung einbezogen.

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Yang 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin Add-on zu einer bestehenden Metformin-Therapie in Chinesischen Typ-2-Diabetes Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie wurde untersucht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel-gruppierte, klinische Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel Zuteilungsverhältnis 1:1 zu Sitagliptin+Metformin vs. Metformin+Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Chinesische Frauen und Männer, zwischen 18 und 78 Jahr alt, mit Typ-2-Diabetes und inadäquater Blutzuckerkontrolle (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$) trotz Metformin-Monotherapie (1000 oder 1700 mg/Tag, entweder bei Studieneintritt, am Ende der Dosis-Stabilisierungsphase, nach der Wash-Out-Periode für antihyperglykämische Medikamente oder der Run-in Phase.</p> <p>Patienten, die eine Metformin-Monotherapie oder –Kombinationstherapie (z.B. Metformin in Kombination mit einem antihyperglykämischen Medikament, außer einem Peroxisome Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR)-Arzneimittel) konnten in die Studie eingeschlossen werden, falls ihr HbA1c den Einschlusskriterien entsprach: bei Metformin-Monotherapie HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$, bei einer Metformin-Kombinationstherapie: HbAc $\geq 7\%$ und $\leq 9\%$.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Typ-1-Diabetes – Diabetische Ketoazidose – Leber oder Gallenblasen-Erkrankung – Kongestive Herzinsuffizienz – Instabile koronare Herzerkrankung – Erhöhte Leberwerte (>2fach des Normalwertes) – Schwangerschaft oder Stillzeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Kontraindikation für Metformin – Andere antihyperglykämische Medikamente durften während der Studie nicht eingenommen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>1 Woche: Screening-Periode bis zu 9 Wochen: Metformin-Hoch-Titrations-Phase/Stabilisierungsphase/Diät-Phase</p> <p>2 Wochen: einfachblinde, Placebo-Run-in Phase</p> <p>24 Wochen: Placebokontrollierte Behandlungsphase</p> <p>Stratifizierung nach Metformin-Dosis: 1000 oder 1700 mg</p> <p>Zuteilung 1:1 zu Sitagliptin (100 mg) + Metformin (1000 oder 1700 mg) vs. Metformin (1000 oder 1700 mg) + Placebo</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Veränderung des HbA1c in den jeweiligen Metformin-Dosierungs-Strata, 2h-postprandialer Blutzucker, Nüchternblutzucker, Nüchtern-Insulin-Wert, HOMA-IR, HOMA-β (β-Zell Funktion), quantitativer Insulin-Check Index, Lipid-Werte (z.B. Triglyzerid)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Bei jeder Visite wurden die Vitalparameter geprüft, eine physische Begutachtung gemacht, unerwünschte Ereignisse aufgenommen und Laborparameter untersucht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Stratifizierung des Patienten nach ihrer Metformin-Dosis (1000 oder 1700 mg); anschließend Computer-generierte Zuteilung 1:1 zu Sitagliptin oder Placebo jeweils Add-on der ursprünglichen Metformin-Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung des Patienten nach ihrer Metformin-Dosis (1000 oder 1700 mg); 49% der Patienten nahmen 1000 mg, 51% der Patienten nahmen 1700 mg Metformin ein
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	Computer-generierte Zuteilung
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?	Computer-generierte Zuteilung
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?	1) Ja 2) Ja 3) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet.
12	Statistische Methoden	Full Analysis Set ANCOVA Hodges-Lehmann Last-observation-carried-forward Hochberg-Methode
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für Wirksamkeitsanalysen wurde der Full Analysis Set definiert. Dieser wurde für jeden Endpunkt separat definiert, da alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, eine Messung zum Ausgangswert und mindestens eine danach hatten und das noch bevor sie ein Rescue-Medikament erhalten haben. Die Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Woche 24 wurde mit der Kovarianz-Analyse (ANCOVA) analysiert. Dabei wurde die Behandlung, das Studienzentrum, das Metformin-Stratum (1000 oder 1700 mg) und der Ausgangswert berücksichtigt. Patienten die den Zielwert (HbA1c <7% und >6,5%) in Woche 24 erreichten, wurden mit dem logistischen Regressionsmodell analog zu dem ANCOVA modell analysiert. Die prozentuale Veränderung vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert der Triglyzeride wurde mit einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell analysiert, mit Ebenen, welche auf Tukeys normalisierten Werten und Modellbedingungen analog zu dem ANCOVA Modell basieren.</p> <p>Effekte innerhalb einer Gruppe von Triglyzeriden wurden mittels Median ermittelt. Effekte zwischen den Gruppen wurden mit dem Hodges-Lehmann mit der korrespondierenden Verteilungs-Freiheit von 95% Konfidenzintervall basierend auf dem Wilcoxon Rank Summentest, ermittelt.</p> <p>Die Last-observation-carried-forward Methode wurde für die fehlenden Daten der Wirksamkeitsanalysen verwendet.</p> <p>Ein p-Wert von <0,050 wurde als statistisch signifikant angesehen.</p> <p>Multiple Abgleiche wurden vorgenommen, um Typ-1-Fehler bei den Key-Wirksamkeitsparametern zu vermeiden.</p> <p>Wenn der p-Wert für den Test für die Veränderung vom Ausgangswert für den HbA1c für die ganze Studienpopulation <0,050 (zwei-seitig) ergibt, dann wurde der Test für jedes Metformin-Stratum mit dem Hochberg-Methode und die Tests zur Änderung vom Ausgangswert bei dem 2-Stunden postprandialen und dem Nüchtern-Blutzucker weitergeführt.</p> <p>Sicherheitsanalysen beinhalteten die „alle-Patienten-wie-behandelt“-Patientenpopulation, welche die Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Veränderung zum Ausgangswert bei Körpergewicht wurde mit dem gleichen ANCOVA-Modell berechnet wie die Wirksamkeitsanalyse. Die anderen unerwünschten Ereignisse, die vordefinierten Grenzen für die Laborwerte, die Analyse des Anteils der Patienten mit mehr als einem unerwünschten Ereignis wurden mit den Methoden von Miettinen und Nurminen gemacht.</p> <p>Um den Einfluss der Rescue-Medikamente aus der Analyse ausschließen zu können, wurden die Werte nach Einnahme eines Rescue-Medikaments als fehlend verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für HbA1c wurden für Geschlecht, Metformin-Dosis, Ausgangswert-Body-Mass-Index, Ausgangswert-HbA1c, nach vorangegangener antihyperglykämischen Behandlung und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Diabetesdauer durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 63)
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) 395 (197 Sitagliptin+Metformin 198 Placebo+Metformin) b) 174 Sitagliptin+Metformin 182 Placebo+Metformin c) 174 Sitagliptin+Metformin 182 Placebo+Metformin
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart (Abbildung 63)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	13.01.2009-09.08.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

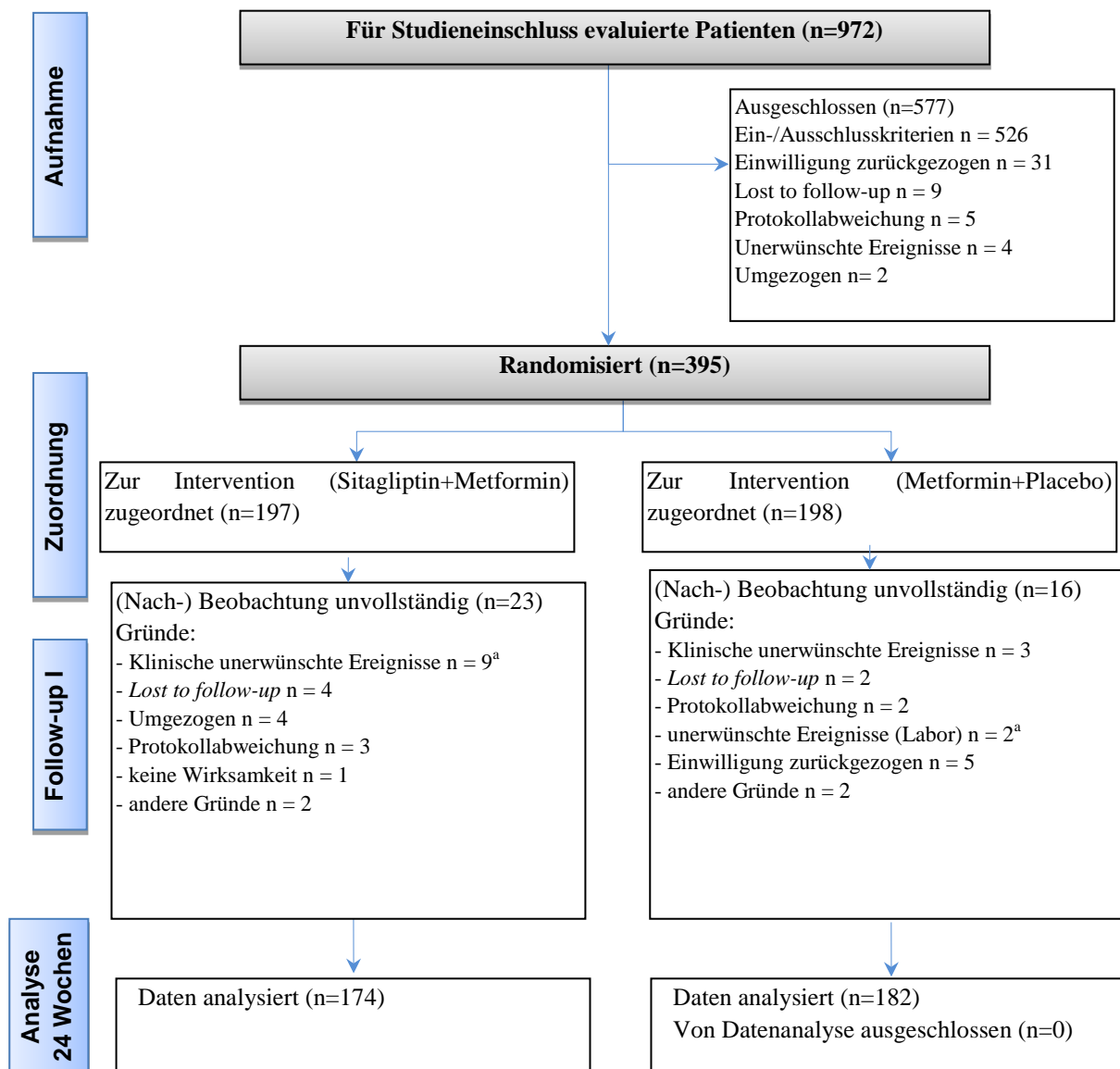


Abbildung 63: Flussdiagramm zum Studiendesign und –methodik zur Studie von Yang et al., 2012

a: beinhaltet einen Patienten, der aufgrund unerwünschter Ereignisse, die vor Randomisierung passierten, aufgehört hat.

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Goodman 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin Add-on zu Metformin in Patienten mit Typ-2-Diabetes soll untersucht werden.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallel-gruppierte, 24-wöchige Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Typ-2-Diabetes Patienten - HbA1c zwischen 7,5-11% - für mindestens 3 Monate mit Metformin (1500 mg/Tag) vorbehandelt - Alter zwischen 18 und 78 Jahre - Body Mass Index von 22-40kg/m² - Nüchternblutzucker <270 mg/dL - Bereitschaft zur Einnahme der stabilen Metformin-Dosis - Bereitschaft zur Empfängnisverhütung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft oder Stillzeit - Typ-1-Diabetes - Diabetes aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenerkrankung oder sekundäre Formen einer Diabetes-Erkrankung - akute metabolische diabetische Komplikationen innerhalb der letzten 6 Monate - Hinweise auf signifikante Komplikationen aufgrund der Diabetes-Erkrankung - Lebererkrankung - signifikante Nierenfunktionsstörung - Behandlung mit einem anderen Antidiabetikum, ausgenommen Metformin in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn - chronische Insulinbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate - bei Vorliegen einer der folgenden Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Alanin Aminotransferase (ALT) oder AST >2fach erhöht gegenüber den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Normalwerten (ULN) <ul style="list-style-type: none"> – Gesamtbilirubin >2fach erhöht gegenüber ULN – Direkter Bilirubin >2fach erhöht gegenüber ULN – Serum Kreatinin Level $\geq 1,5$ mg/dL (Männer), $\geq 1,4$ mg/dL (Frauen) oder eine Krankheitsgeschichte mit abnormalen Kreatinin Werten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	24-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, parallelgruppierte Studie; durchgeführt in 67 Zentren in den USA und Europa.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vorrandomisierungsphase: Ausgangswerte der Patienten wurden evaluiert. Außerdem wurde sicher gestellt, dass die Patienten auf einer stabilen Dosis Metformin blieben (≥ 15000 mg/täglich) Randomisierung: Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden 1:1:1 zu 100 mg Vildagliptin, Einnahme morgens, 100 mg Vildagliptin, Einnahme abends, oder Placebo jeweils Add-on zu Metformin randomisiert. Die Medikation wurde 24 Wochen eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Vorrandomisierungsphase (-4 Wochen), bei Randomisierung, in Woche 4, 8, 12, 16 20 und 24 untersucht. Primäre Wirksamkeitskriterien: <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Wochen 24 Sekundäre Wirksamkeitskriterien: <ul style="list-style-type: none"> – Nüchternblutzucker – Körpergewicht Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> – unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Hypoglykämien (Hypoglykämie: Plasmaglukose $< 3,1$ mmol/L; schwere Hypoglykämie: jedes Ereignis bei dem der Patient die Hilfe eines Dritten benötigte oder ins Krankenhaus eingewiesen werden musste)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet.
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	Nicht berichtet
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?	Nicht berichtet.
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) Ja b) Ja c) Ja Nicht berichtet, jedoch spricht der Autor von einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, parallel-gruppierte Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet, jedoch spricht der Autor von einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, parallel-gruppierte Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Veränderung des HbA1c vom Ausgangswert bis Wochen 24 wurde mit der LOCF gemessen. Die primäre Hypothese wurde gestützt auf einen Überlegenheitstest von Vildagliptin (morgens) gegenüber Placebo. Ähnliche Tests wurden für das exploratorische Level von Vildagliptin (abends) gegenüber Placebo angestellt. Sekundäre Wirksamkeitskriterien: FPG, Körpergewicht und HbA1c-Responder Analysen wurden klassifiziert nach den vordefinierten Responder-Klassen. Für alle Wirksamkeitskriterien, falls nicht anders berichtet, wurde die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) verwendet, mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung und der Region als Klassifikationseinheiten, und die korrespondierenden Ausgangswerte als Kovariante.</p> <p>Eine explorative Analyse wurde für den deskriptiven Vergleich zwischen Vildagliptin morgens oder abends verwendet.</p> <p>Für die Responder-Analysen wurde Vildagliptin mit Placebo mittels eines Chi-Quadrat-Tests verglichen.</p> <p>Die Intention-to-Treat (ITT) Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, welche zumindest eine Studienmedikament und mindestens eine primäre Wirksamkeitsanalyse außer der Ausgangswert-Messung erhalten hatten.</p> <p>Die Sicherheits-Population beinhaltet alle Patienten, die zumindest eine Studienmedikament- und mindestens eine Sicherheitsanalyse außer der Ausgangswert-Messung erhalten hatten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenauswertungen zu absoluten HbA1c-Werten und Veränderung vom Ausgangswert wurden berechnet im Zusammenhang mit dem HbA1c-Ausgangswert, dem Body-Mass-Index, dem Alters, dem Geschlechts und der Region.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart (Abbildung 64)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vildagliptin morgens+Metformin 125 : Vildagliptin abends+Metformin 123 : Placebo+Metformin 122</p> <p>b) Vildagliptin morgens+Metformin 125 : Vildagliptin abends+Metformin 123 : Placebo+Metformin 122</p> <p>c) Vildagliptin morgens+Metformin 101 : Vildagliptin abends+Metformin 96 : Placebo+Metformin 90</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 64)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht berichtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

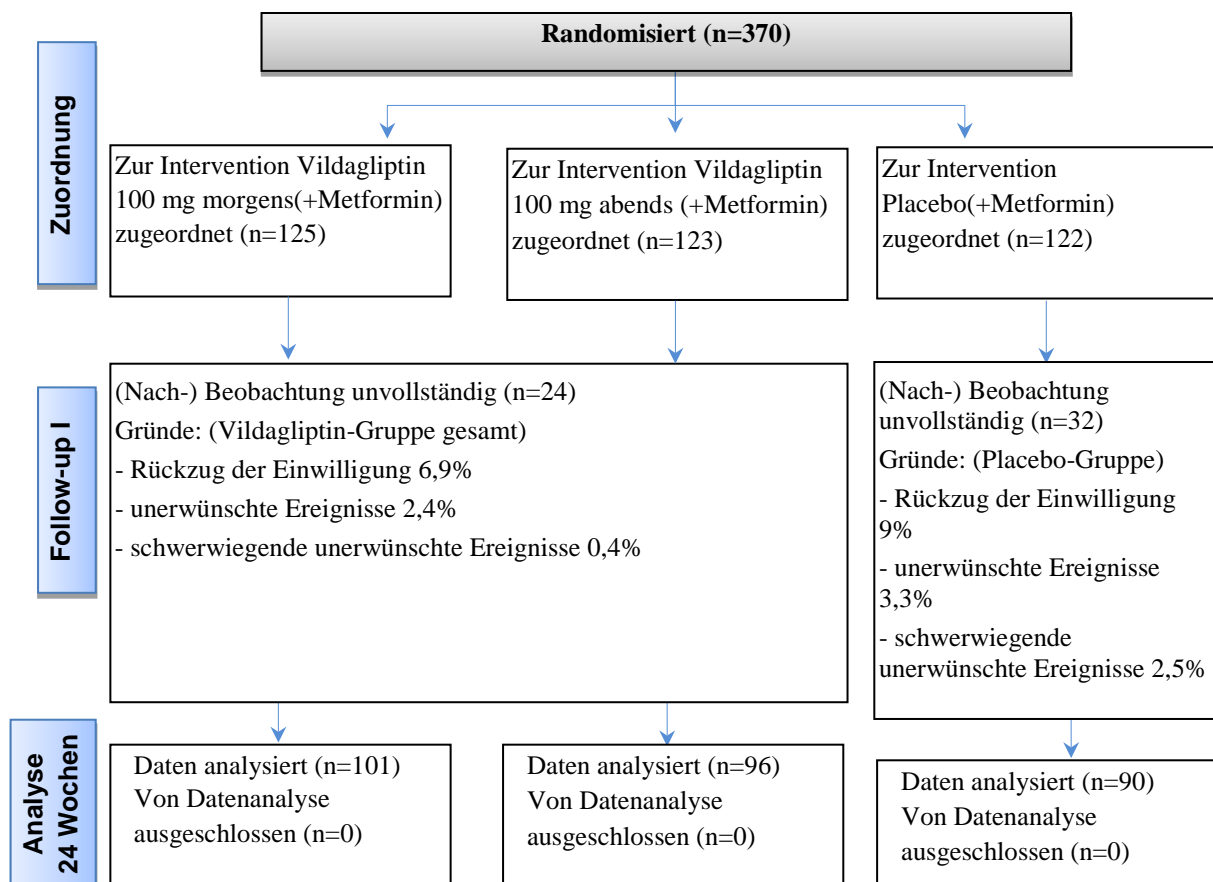


Abbildung 64: Flussdiagramm zum Studiendesign und –methodik zur Studie von Goodman et al.,2009

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Frederich 2010

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des relativen Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Behandlung mit Saxagliptin
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (CV) bei der Behandlung mit Saxagliptin
3	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - CV Events: Zahl der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach MedDRA (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und arrhythmische Kategorien, akut und ischämisch) - Inv-CV death/MI/stroke: Zahl der Patienten mit Tod aufgrund von kardiovaskulärem Versagen, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, berichtet vom Untersuchenden - CEC-adjudicated kardiovaskuläre Ereignisse: Zahl der Patienten mit Tod aufgrund von kardiovaskulärem Versagen, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall, berichtet vom Untersuchenden, sowie mit Komplikationen nach MedDRA (Kategorien „Myokardinfarkt“ und „Einblutungen in das zentrale Nervensystem und zerebrovaskuläre Unfälle“)
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	8 kontrollierte Phase-II- bzw. Phase-III-Studien
6	Probanden/Patienten	Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie	Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	Alle Studien zur Zulassung in den USA
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	-
10	Verwendete Datenbanken und Register	-
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	-
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	-
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit Abstracts und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	-

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	Keine Selektion der Studien im Hinblick auf die Zielkriterien.
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Aufschlüsselung der Daten auf individueller Patientenebene
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Keine Beurteilung
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	Keine Beurteilung
22	Beurteilung der Heterogenität	Keine Beurteilung
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Analyse der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses durch eine gewichtete Kaplan-Meier-Schätzung auf der Grundlage der individuellen Patientendaten, Gewichtung proportional zur Fallzahl in jeder Studie - Schätzung eines Cox proportional hazard models mit der Art der Behandlung als Einflussgröße, stratifiziert nach Studie - Meta-Analyse zur Schätzung des incidence rate ratio nach der exakten Methode für Poisson-Prozesse - Meta-Analyse zur Schätzung des Incidence Rate Ratio nach Mantel-Haenszel - Meta-Analyse zur Schätzung der Inzidenzrate
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	<ul style="list-style-type: none"> - Graphische Darstellung der gepoolten Schätzern und deren Konfidenzintervalle zu allen Zielgrößen und allen Schätzern - Forest-Plot der Incidence Rate Ratios nach Mantel-Haenszel für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod / Myokardinfarkt / Schlaganfall (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) - Überlebenskurven auf der Basis individueller Patientendaten (Kaplan-Meier) - Graphische Darstellung der Anzahl der Event-Rate (pro 1000 Personenjahre) und des Standardfehlers für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall (gemäß Einschätzung des Prüfarztes)

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

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Rao 2008

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des Risikos für Mortalität und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität bei der Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen
3	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalt aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der verstorbenen Patienten unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	Meta-Analyse mit 9 Beobachtungsstudien
6	Probanden/Patienten	Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie	Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	<ul style="list-style-type: none"> - Zeitspanne: Januar 1966 bis Juli 2007 - medical subject headings: “diabetes mellitus, type 2;”, “drug therapy, combination”, “drug combinations”, “sulfonylurea compounds”, “acetoexamide”, “chlorpropamide”, “tolbutamide”, “tolazamide”, “glyburide”, “glipizide”, “biguanides” und „metformin” - Schlagwort: “glimepiride”
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	Es gab keinen Kontakt mit den Autoren
10	Verwendete Datenbanken und Register	MEDLINE Datenbank
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	Recherche in den zitierten Referenzen der gefundenen Publikationen und Reviews
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	<p>Veröffentlichungen wurden ausgewählt nach folgenden Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Beziehung zwischen der Kombinationstherapie Metformin (biguanides) plus Sulfonylharnstoff und dem Risiko einer kardiovaskuläre Erkrankung und/oder Mortalität - Darstellung des adjustierten relative Risikos (RR) o.ä. (z.B. Hazard Ratio, Odds Ratio) sowie der dazugehörigen Varianz o.ä. - Patientenpopulation mit der Diagnose Typ-2-Diabetes <p>25 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, 11 Studien</p>

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		berichteten nicht die Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen oder Mortalität als Zielgröße, 3 Studien waren doppelt publiziert und 2 beinhalteten vielfache Medikamentenkombinationen
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit <i>Abstracts</i> und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	Es gab keinen Kontakt mit den Autoren
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	-
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Die Auswahl und Aufschlüsselung wird in der Publikation als Tabelle dokumentiert.
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Die Autoren weisen auf mögliches confounding hin.
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	-
22	Beurteilung der Heterogenität	Die Autoren weisen auf die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien hin.
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	<ul style="list-style-type: none"> - Berechnung des gewichteten relativen Risikos zwischen der Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Mortalität; Gewichtung durch das Inverse der Varianz des RR in jeder Studie - Meta-Analyse mittels Modellen mit festen Effekten und zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laired, unabhängig von der Kontrollgruppe - Subgruppenanalysen stratifiziert nach den Kontrollgruppen (Diät, Sulfonylharnstoffe Monotherapie oder Metformin Monotherapie) - Analyse mittels STATA Version 8.2
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	<ul style="list-style-type: none"> - Forest-Plots der Meta-Analysen zu den Zielgrößen Mortalität allgemein, Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen plus Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen - Tabelle mit den gepoolten Schätzern für das RR sowie den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für diese Zielgrößen

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

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Meta-Analyse von Selvin 2008

Item	Charakteristikum	Beschreibung
-	Hintergrund	
1	Ziel und Fragestellung	Beurteilung des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen bei Behandlung mit oralen Wirkstoffen (Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation, Biguaniden, Thiazolidinedionen und Meglitiniden) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
2	Hypothesen	Es gibt kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei der Behandlung mit diesen Wirkstoffen
3	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund verschiedener Ursachen - Anzahl der verstorbenen Patienten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen
4	Art der Ausführung	-
5	Beschreibung der Studiendesigns	Meta-Analyse mit 40 randomisierten kontrollierten Studien
6	Probanden/Patienten	Erwachsene Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes
-	Recherchestrategie	
		Eine formale Recherche wurde nicht durchgeführt. Die Metaanalyse basiert auf den im Entwicklungsprogramm durchgeführten klinischen Studien.
7	Qualifikation der Recherchierenden	-
8	Recherchestrategie, Zeitspanne und Schlagwörter	Zeitspanne bis Januar 2006
9	Arbeitsaufwand, um alle verfügbaren Studien einzuschließen, Kontakt mit den Autoren	-
10	Verwendete Datenbanken und Register	MEDLINE Datenbank, EMBASE Datenbank und Cochrane Central Register of Controlled Trials
11	Benutzte Software, Version, besondere Funktionen	-
12	Einsatz von händischer Recherche	-
13	Liste der gefundenen und ausgeschlossenen Veröffentlichungen mit Begründung	<p>Veröffentlichungen wurden ausgewählt nach folgenden Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veröffentlichung von Originaldaten von erwachsenen Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes - Untersuchung von gebräuchlichen Kombinationstherapien (z.B. Kombinationen von Metformin, Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation und Thiazolidinedionen) <p>Veröffentlichungen wurden ausgeschlossen nach folgenden Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung von Kombinationstherapien mit drei oralen Wirkstoffen - Untersuchung von Therapien mit Sulfonylharnstoffen der ersten Generation - Untersuchung von Therapien mit Alpha-Glukosidase-Inhibitoren - Studien, die keine allgemeine Mortalität oder Mortalität aufgrund von kardiovaskulären

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		<p>Erkrankungen berichten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien mit einer Studiendauer von weniger als drei Monaten - Studien mit der Studienpopulation von weniger als 40 Probanden <p>7563 Publikationen wurden gefunden, 434 waren relevant für die Fragestellung und als vollständiger Text verfügbar. 142 waren randomisierte kontrollierte Studien und 40 berichteten über kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder Mortalität.</p>
14	Umgang mit nicht-englischsprachigen Artikeln	-
15	Umgang mit <i>Abstracts</i> und nicht-publizierten Studien	-
16	Beschreibung des Kontakts mit den Autoren	-
-	Methoden	
17	Beschreibung der Relevanz oder Eignung der Studien für die Beurteilung der Hypothesen	Die Autoren weisen darauf hin, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien nicht dazu entwickelt wurde, um kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Bei den meisten Studien war eine kardiovaskuläre Vorgeschichte ein Ausschlusskriterium. Bei 8 der eingeschlossenen Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse als primärer oder sekundärer Endpunkt erhoben.
18	Begründung für die Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	-
19	Dokumentation der Auswahl und Aufschlüsselung der Daten	Die Auswahl und Aufschlüsselung wird in der Publikation als Tabelle dokumentiert.
20	Beurteilung des <i>Confounding</i>	Keine Beurteilung
21	Beurteilung der Studienqualität; Verblindung der Qualitätskontrolleure; Stratifizierung oder Regression nach möglichen Einflussgrößen auf die Studienergebnisse	Beurteilung nach dem Jaded-Scale.
22	Beurteilung der Heterogenität	Es wurde keine signifikante Heterogenität festgestellt. Die Autoren weisen jedoch auf die geringe Power von einem Heterogenitätstest hin.
23	Beschreibung der statistischen Methoden, detailliert genug zur Reproduktion	<p>Meta-Analysen zur Schätzung der Odds Ratio nach Mantel-Haenszel und Peto für folgende Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin versus Kontrolle (Placebo/Diät oder anderer Wirkstoff) - Metformin versus Sulfonylhurea plus Metformin - Sulfonylharnstoffe versus Kontrolle - Sulfonylharnstoffe versus Sulfonylharnstoffe plus Metformin - Rosiglitazone versus Kontrolle - Rosiglitazon plus Metformin versus Metformin - Pioglitazon versus Kontrolle - Meglitinide versus Kontrolle <p>Die Analyse wurde durchgeführt mittels STATA SE Version 10.0.</p>
24	Bereitstellung von angemessenen Tabellen und Graphiken	<ul style="list-style-type: none"> - Forest-Plots der Meta-Analysen für die Vergleiche Metformin, Sulfonylharnstoffe, Rosiglitazon und Pioglitazon versus Kontrolle zur Zielgröße Anzahl der kardiovaskulären Erkrankungen

Item	Charakteristikum	Beschreibung
		- Tabelle mit den gepoolten Schätzern für das Odds Ratio, den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie den p-Werten der Heterogenitätstests für alle oben beschriebenen Vergleiche zu allen Zielgrößen.

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

Die Darstellung eines Flow-Charts ist für Meta-Analysen nicht möglich.

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 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00001

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: D1680C00001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2011)	CSR_01

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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_01)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenteilung 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 kodierte 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR_01)

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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR_01)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_01)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_01)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_01)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_01)

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_01)

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:

Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00002

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: D1680L00002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca, 2012)	CSR_L02

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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_L02)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenteilung 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 kodierte 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR L02)

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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR_L02)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_L02)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_L02)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_L02)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_L02)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_L02)

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 zugewiesene 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:

Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00002

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: D1680C00002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2009)	CSR_C02

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_C02)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenteilung 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 kodierte 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR_C02)

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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR_C02)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_C02)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_C02)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_C02)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_C02)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet
(CSR_C02)

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:

Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680C00006

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: D1680C00006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010)	CSR_06

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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_06)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenteilung 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 kodierte 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 Matschig 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR_06)

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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *single-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR_06)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_06)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_06)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_06)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_06)

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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:

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CV181014

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: CV181014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Bristol-Myers Squibb, 2007)	CSR_14

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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_14)

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 kodierte 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik (CSR_14)

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:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die *Double-dummy* Technik nicht zu identifizieren war (CSR_14)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_14)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_14)

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: 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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_14)

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

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet (CSR_14)

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:

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Scott 2008

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: Scott 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Scott 2008 (Scott et al., 2008)	Pub_Scott_2008

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. (Pub_Scott_2008)

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:

Es wurden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. (Pub_Scott_2008)

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 kodierte 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:

Es wurden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. (Pub_Scott_2008)

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:

Die Autoren berichten von einer doppelblinden Studie. Es wurde jedoch nicht darauf eingegangen, wer und wie verblindet wurde. (Pub_Scott_2008)

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:

Die Autoren berichten von einer doppelblinden Studie. Es wurde jedoch nicht darauf eingegangen, wer und wie verblindet wurde. (Pub_Scott_2008)

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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: 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
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben (Pub_Scott_2008)

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben (Pub_Scott_2008)

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 zugewiesene 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:

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Charbonnel, 2006

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: Charbonnel 2006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Charbonnel 2006 (Charbonnel et al., 2006)	Pub_Charbonnel_2006

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 (Pub_Charbonnel_2006)

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:

Es wurde keine Information zur Erzeugung der Randomisierungssequenz zur Verfügung gestellt.
(Pub_Charbonnel_2006)

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 kodierte 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:

Es wurde keine Information zur Verdeckung der Gruppenzuteilung zur Verfügung gestellt. (Pub_Charbonnel_2006)

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:

Die Autoren beschrieben die Studie als doppelblind, es wurde jedoch nicht berichtet wie und wer verblindet wurde (Pub_Charbonnel_2006).

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:

Die Autoren beschrieben die Studie als doppelblind, es wurde jedoch nicht berichtet wie und wer verblindet wurde. (Pub_Charbonnel_2006)

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

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 verblindete Studie (Pub_Charbonnel_2006)

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 verblindete Studie (Pub_Charbonnel_2006)

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 verblindete Studie (Pub_Charbonnel_2006)

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: 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 verblindete Studie (Pub_Charbonnel_2006)

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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:

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Bosi, 2007

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: Bosi 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bosi 2007 (Bosi et al., 2007)	Pub_Bosi_2007

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 (Pub_Bosi_2007)

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:

Es wurden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. (Pub_Bosi_2007)

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:

Es wurden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. (Pub_Bosi_2007)

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:

Die Autoren beschrieben die Studie als doppelblind. Es wurde jedoch nicht darüber berichtet, wer und wie verblindet worden ist. (Pub_Bosi_2007)

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:

Die Autoren beschrieben die Studie als doppelblind. Es wurde jedoch nicht darüber berichtet, wer und wie verblindet worden ist. (Pub_Bosi_2007)

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:

Die Definition der primären ITT-Population ist unklar. Der Artikel gab an, dass die primären Wirksamkeitsanalysen mit Daten von Patienten gemacht worden sind, welche eine verlässliche Untersuchung der HbA1c-Wertes von $\geq 7,4\%$, mindestens ein Studienmedikament erhalten, einen verlässlichen Ausgangswert und mindestens einen Folgewert aus einer HbA1c-Messung hatten. Diese Population wurde als primäre ITT-Population bezeichnet und wurde präspezifiziert als Hauptwirksamkeit-Population. Es wurde nicht klar, was ein „verlässlicher“ HbA1c bedeutet. (Pub_Bosi_2007)

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:
aufgrund des ungenauen Patientenpopulation (Pub_Bosi_2007)

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

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 verblindete Studie (Pub_Bosi_2007)

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:

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit Daten von Patienten durchgeführt, die einen verlässlichen HbA1c-Wert von $\geq 7,4\%$, mindestens ein Studienmedikament erhalten, einen verlässlichen Ausgangswert und mindestens einen verlässlichen Folgewert für HbA1c hatten. Diese Population wurde als primäre ITT-Population definiert und wurde präspezifiziert als Hauptwirksamkeits-Population. Es wurde nicht darüber berichtet, wie „verlässlicher“ HbA1c definiert wurde. Deshalb könnte dies eine Quelle für eine Verzerrung darstellen. (Pub_Bosi_2007)

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
- un plausible 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:

Die Definition der primären ITT-population war unklar. Aus diesem Grund konnte keine Abschätzung gemacht werden. (Pub_Bosi_2007)

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 verblindete Studie (Pub_Bosi_2007)

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:

aufgrund der hohen Verzerrung auf Studienebene (Pub_Bosi_2007)

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 verblindete Studie. (Pub_Bosi_2007)

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:

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit Daten von Patienten durchgeführt, die einen verlässlichen HbA1c-Wert von $\geq 7,4\%$, mindestens ein Studienmedikament erhalten, einen verlässlichen Ausgangswert und mindestens einen verlässlichen Folgewert für HbA1c hatten. Diese Population wurde als primäre ITT-Population definiert und wurde präspezifiziert als Hauptwirksamkeits-Population. Es wurde nicht darüber berichtet, wie „verlässlicher“ HbA1c definiert wurde. Deshalb könnte dies eine Quelle für eine Verzerrung darstellen. (Pub_Bosi_2007)

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:

Die Definition der primären ITT-population war unklar. Aus diesem Grund konnte keine Abschätzung gemacht werden. (Pub_Bosi_2007)

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 verblindete Studie. (Pub_Bosi_2007)

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:

aufgrund der hohen Verzerrung auf Studienebene (Pub_Bosi_2007)

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Taskinen, 2011

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: Taskinen 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Taskinen 2011 (Taskinen et al., 2011)	Pub_Taskinen_2011

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. (Pub_Taskinen_2011)

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:

Diese Information wurde nicht zur Verfügung gestellt.
(Pub_Taskinen_2011)

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 kodierte 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:

Diese Information wurde nicht zur Verfügung gestellt.
(Pub_Taskinen_2011)

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:

Die Autoren bezeichnen ihre Studie als doppelblind, berichten aber nicht wer und wie verblindet wurde. (Pub_Taskinen_2011)

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:

Die Autoren bezeichnen ihre Studie als doppelblind, berichten aber nicht wer und wie verblindet wurde. (Pub_Taskinen_2011)

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:

Unklar: Patienten, die eine Notfallmedikament erhalten haben, blieben in der Studie. Es wurde jedoch nicht berichtet, ob die LOCF-Methode für diese Patienten genutzt wurde. Falls nicht könnten die Ergebnisse verzerrt sein. . (Pub_Taskinen_2011)

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

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 wurde eine doppelblinde Studie beschrieben (Pub_Taskinen_2011)

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 zugewiesene 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:

Unklar: Patienten, die eine Notfallmedikament erhalten haben, blieben in der Studie. Es wurde jedoch nicht berichtet, ob die LOCF-Methode für diese Patienten genutzt wurde. Falls nicht könnten die Ergebnisse verzerrt sein. (Pub_Taskinen_2011)

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:
aufgrund fehlender Informationen (Pub_Taskinen_2011)

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

Doppelblinde Studie (Pub_Taskinen_2011)

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 verblindete Studie (Pub_Taskinen_2011)

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:
 Unklar: Patienten, die eine Notfallmedikament erhalten haben, blieben in der Studie. Es wurde jedoch nicht berichtet, ob die LOCF-Methode für diese Patienten genutzt wurde. Falls nicht könnten die Ergebnisse verzerrt sein. .
 (Pub_Taskinen_2011)

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:
 aufgrund fehlender Informationen (Pub_Taskinen_2011)

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

Doppelblinde Studie (Pub_Taskinen_2011)

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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:

Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Raz, 2008

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: Raz 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Raz 2008 (Raz et al., 2008)	Pub_Raz_2008

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 (Pub_Raz_2008)

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:

Die angegebenen Informationen enthielten nicht genug Details für eine Abschätzung. (Pub_Raz_2008)

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 kodierte 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:

Diese Information wurde nicht zur Verfügung gestellt.
(Pub_Raz_2008)

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:

Die Autoren beschreiben ihre Studie als doppelblind, allerdings gehen sie nicht näher darauf ein wer und wie verblindet worden ist. (Pub_Raz_2008)

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:

Die Autoren beschreiben ihre Studie als doppelblind, allerdings gehen sie nicht näher darauf ein wer und wie verblindet worden ist. (Pub_Raz_2008)

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

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

Doppelblinde Studie (Pub_Raz_2008)

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

Doppelblinde Studie (Pub_Raz_2008)

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: 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

Doppelblinde Studie (Pub_Raz_2008)

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
- un plausible 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

Doppelblinde Studie (Pub_Raz_2008)

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:

Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Pan et al., 2012

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: Pan 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Pan 2012 (Pan et al., 2012)	Pub_Pan_2012

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 (Pub_Pan_2012)

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:

Fehlende Angaben in der Publikation (Pub_Pan_2012)

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 kodierte 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 finden sich keine Angaben zur Verblindung (Pub_Pan_2012).

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 finden sich keine Angaben zur Verblindung (Pub_Pan_2012).

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

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
Doppelblinde Studie (Pub_Pan_2012).

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
Doppelblinde Studie (Pub_Pan_2012).

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: 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
Doppelblinde Studie (Pub_Pan_2012).

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:

Keine ausreichende Darstellung mit dem Umgang von fehlenden Werten.
(Pub_Pan_2012)

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
Doppelblinde Studie (Pub_Pan_2012)

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:

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Goodman, 2012

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: Goodman 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Goodman 2009 (Goodman et al., 2009)	Pub_Goodman_2009

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 (Pub_Goodman_2012)

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:

Es finden sich keine Angaben zur Randomisierung, die Studie wird allerdings als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012).

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 kodierte 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:

Es finden sich keine Angaben zur Gruppenzuteilung, die Studie wird allerdings als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012).

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:

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012)

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:

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012)

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 Blutzuckersenkung

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

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012)

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

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012)

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: 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

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012)

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
- un plausible 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
Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Goodman_2012).

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:

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Yang 2012

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: Yang 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Yang 2012 (Yang et al., 2012)	Pub_Yang_2012

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 (Pub_Yang_2012)

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 kodierte 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:

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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:

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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 Blutzuckersenkung

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
Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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
Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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: 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

Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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:

Keine ausreichende Darstellung mit dem Umgang von fehlenden Werten.
(Pub_Yang_2012)

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
Die Studie wird als doppelblind bezeichnet (Pub_Yang_2012)

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:

Die Bewertung des Verzerrungspotential auf der Grundlage von Anhang 4-G ist für die Meta-Analysen von (Rao et al., 2008; Selvin et al., 2008; Frederich et al., 2010) nicht möglich.