

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

**Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH**

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

Modul 4 A

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis | 12 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 15 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 16 |
| 4.2 Methodik..... | 30 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 30 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 32 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 36 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 36 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 36 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 38 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 40 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 40 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 42 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 42 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 43 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 47 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 49 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 50 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 52 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 54 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 55 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 57 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 58 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 60 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 65 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 66 |
| 4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT..... | 67 |
| 4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT..... | 67 |
| 4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT..... | 71 |
| 4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien..... | 74 |
| 4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT..... | 77 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.5 | Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 81 |
| 4.3.1.3.1.6 | Kardiale Ereignisse – RCT | 83 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 85 |
| 4.3.1.3.2.1 | Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Alter – RCT | 87 |
| 4.3.1.3.2.2 | Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..... | 88 |
| 4.3.1.3.2.3 | Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT | 89 |
| 4.3.1.3.2.4 | Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..... | 90 |
| 4.3.1.3.2.5 | Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT | 91 |
| 4.3.1.3.2.6 | Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..... | 92 |
| 4.3.1.3.2.7 | Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter – RCT | 93 |
| 4.3.1.3.2.8 | Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT..... | 93 |
| 4.3.1.3.2.9 | Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT | 94 |
| 4.3.1.3.2.10 | Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT | 95 |
| 4.3.1.3.2.11 | Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT..... | 95 |
| 4.3.1.3.2.12 | Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT | 96 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 96 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 98 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 98 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 98 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 99 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 100 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 103 |
| 4.3.2.1.1.4 | Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten | 104 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 104 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 105 |
| 4.3.2.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 118 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 120 |
| 4.3.2.1.3.1 | Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 121 |
| 4.3.2.1.3.2 | Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 130 |
| 4.3.2.1.3.3 | Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 139 |
| 4.3.2.1.3.4 | Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT | 140 |
| 4.3.2.1.3.5 | Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 148 |
| 4.3.2.1.3.6 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 157 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 158 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 158 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 158 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 159 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 159 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 160 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 160 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 160 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 161 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 161 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 161 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 162 |
| 4.3.2.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 162 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 165 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 165 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 167 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 174 |
| 4.4.4 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.... | 175 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 176 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 176 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 176 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 177 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 177 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 178 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 179 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 182 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 197 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund | | 205 |
| Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien | | 208 |
| Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien..... | | 209 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 19 |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit | 28 |
| Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 35 |
| Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien | 45 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 61 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 62 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 65 |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 65 |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) | 68 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 69 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für Studienabbrüche (aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 71 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien..... | 72 |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 74 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien | 75 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 76 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben..... | 76 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben..... | 77 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gewichtsveränderung..... | 78 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 78 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 80 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse..... | 82 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 82 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 83 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse | 84 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 85 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 87 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 87 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht..... | 88 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht..... | 88 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 89 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 89 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für patientenberichtete Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht | 90 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht | 90 |
| Tabelle 4-47: 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..... | 91 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter..... | 91 |
| 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 Geschlecht | 92 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht | 92 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 93 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht..... | 93 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter | 94 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht..... | 95 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter | 95 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht..... | 96 |
| Tabelle 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche | 99 |
| Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 99 |
| Tabelle 4-59: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der alternativen Vergleichstherapie..... | 103 |
| Tabelle 4-60: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-61: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für direkte und indirekte Vergleiche | 106 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-62: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche | 110 |
| Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche | 113 |
| Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche | 113 |
| Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche | 114 |
| Tabelle 4-66: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 118 |
| Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 120 |
| Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 120 |
| Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 121 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) | 122 |
| Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutzuckerkontrolle HbA1c | 123 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 125 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche | 129 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche | 129 |
| Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 130 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung von Hypoglykämien..... | 131 |
| Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT für indirekte Vergleiche | 132 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 134 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche | 137 |
| Tabelle 4-80: : Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche | 138 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich | 139 |
| Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 140 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von Gewichtsveränderung..... | 141 |
| Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT für indirekte Vergleiche | 142 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 144 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gewichtsveränderung-indirekte Vergleiche | 147 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche | 147 |
| Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 148 |
| Tabelle 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse..... | 150 |
| Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche | 151 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 152 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich..... | 156 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich . | 157 |
| Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 159 |
| Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 159 |
| Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 160 |
| Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 161 |
| Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 175 |
| Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens | 176 |
| Tabelle 4-100: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: 04. Februar 2013 | 183 |
| Tabelle 4-101: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 04. Februar 2013 | 184 |
| Tabelle 4-102: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: 04. Februar 2013..... | 185 |
| Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: am 24. Januar 2013 | 186 |
| Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 24. Januar 2013 | 189 |
| Tabelle 4-105: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: am 24. Januar 2013..... | 190 |
| Tabelle 4-106: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis heute: am 04. Februar 2013 | 191 |
| Tabelle 4-107: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04. Februar 2013 | 193 |
| Tabelle 4-108: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1950 bis heute: am 04. Februar 2013..... | 195 |
| Tabelle 4-109: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel | 205 |
| Tabelle 4-110: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 206 |
| Tabelle 4-111: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie..... | 207 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-112 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel..... | 208 |
| Tabelle 4-113 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel..... | 209 |
| Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00006..... | 211 |
| Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calle-Pascual et al. 1995..... | 222 |
| Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kvapil et al. 2006 | 226 |
| Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malone et al. 2003 | 232 |
| Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen et al. 2007 .. | 237 |
| Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Owens et al. 2011 | 244 |
| Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00006..... | 250 |
| Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calle-Pascual et al. 1995 | 271 |
| Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kvapil et al. 2006 | 289 |
| Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malone et al. 2003 | 307 |
| Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen et al. 2007 | 325 |
| Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Owens et al. 2011 | 343 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 101 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie | 102 |
| Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)..... | 127 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)..... | 128 |
| Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt) | 136 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Gewichtsveränderung | 145 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gewichtsveränderung..... | 146 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin±Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse..... | 153 |
| Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin±Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | 153 |
| Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | 154 |
| Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 154 |
| Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse..... | 155 |
| Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie D1680L00006 | 221 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 15: Patientenfluss in der Studie Calle-Pascual et al. 1995 | 225 |
| Abbildung 16: Patientenfluss in der Studie Kvapil et al. 2006 | 231 |
| Abbildung 17: Patientenfluss in der Studie Malone et al. 2003 | 236 |
| Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie Hermansen et al. 2007 | 243 |
| Abbildung 19: Patientenfluss in der Studie Owens et al. 2011 | 248 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AE | Adverse events |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| ALT | Alanin Aminotransferase |
| ANCOVA | Analysis of covariance |
| AST | Aspartat Aminotransferase |
| BIAsp | Biphasic Insulin Aspart |
| BMDP | Biomedical Package |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BMS/AZ | Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CrCl | Creatinine Clearance |
| DDG | Deutsche Diabetes-Gesellschaft |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DPP-4 | Dipeptidyl-Peptidase-4 |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EQ-5D | EuroQoL-5 |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEM | Fixed Effect Model |
| FPG | Fasting plasma glucose |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GLP | Glucagon-Like-Peptide |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin |
| HDL-C | High-density lipoprotein cholesterol |
| HOMA | Homeostasis model assessment |
| HR | Hazard ratio |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |

| | |
|--------|--|
| IE | Internationale Einheit |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IR | Immediate release |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL-C | Low-density lipoprotein cholesterol |
| LOCF | Last observation carried forward |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NIDDM | Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus |
| NPL | Neutrales Protamin Lispro |
| NYHA | New York Heart Association |
| OAD | Orales Antidiabetika |
| OR | Odds Ratio |
| PPG | Postprandial Glucose |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| REM | Random Effect Model |
| RR | Relatives Risiko |
| SD | Standardabweichung |
| SDM | Survey Design and Methodology |
| SE | Standardfehler |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| TC | Total cholesterol |
| TG | Triglycerides |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |

| | |
|-----|---------------------------|
| ULN | Upper limit of normal |
| WHO | World Health Organization |
| XR | Extended release |

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

In diesem Modul soll der medizinischen Zusatznutzen von Komboglyze in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin+Humaninsulin, sowie gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin mit einem anderen DPP-4-Inhibitor, dargestellt werden.

Somit ergeben sich zwei Fragestellungen:

Primäre Fragestellung:

Ist für Komboglyze in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin und der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist, in Kombination mit diesem Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a des Sozialgesetzbuches (SGB) V gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die entsprechende freie Kombination festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Humaninsulin) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Komboglyze in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin und der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, in Kombination mit diesem Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff plus einem anderen DPP-4-Inhibitor) nachweisbar?

Der Bewertung des Zusatznutzens vorangestellt ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Metformin+Saxagliptin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten patientenrelevanten Endpunkte bestätigt.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Metformin+Saxagliptin, soweit vorhanden, 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

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

Darüber hinaus dienen Angaben zum glykiertem Hämoglobin (HbA1c)-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt, welcher post-hoc erhoben wurde, 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 (Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1).

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Metformin+Saxagliptin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da die Erstzulassung weltweit vor über zwölf Monaten erteilt wurde.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo basiert auf einer doppelblinden RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (BMS/AZ) (Studie D1680L00006). Für den Zusatznutzen liegen keine Studien vor, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bzw. alternativen Vergleichstherapie) ermöglichen. Deshalb wurden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Saxagliptin indirekte Vergleiche herangezogen.

Zur Identifikation adäquater Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie, falls für die Kombination Metformin+Insulin nicht ausreichend Evidenz identifiziert werden kann) sowie der alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff+Metformin in Kombination mit einem anderen DPP-4-Inhibitor) im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit Sulfonylharnstoff+Metformin behandelt wurde.

Sowohl zum zu bewertenden Arzneimittel als auch zur Vergleichstherapie bzw. zur alternativen Vergleichstherapie wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und 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 Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin ¹ zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. | Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien |
| Intervention | Behandlung mit Sulfonylharnstoff+ Metformin+Saxagliptin (5 mg/Tag) | |
| Vergleichstherapie | Metformin+Insulin ² bzw. Sulfonylharnstoff+Metformin +DPP-4-Inhibitor ³ (in zugelassener Dosierung, für die Bewertung des Zusatznutzens) oder Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo (für die Bewertung des Nutzens) | Andere Kombinations- oder Monotherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien) | |
| Studientypen | RCT | Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports |
| Studiendauer | ≥24 Wochen ⁴ | <24 Wochen |
| Publikationstyp | Vollpublikation 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

¹ Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, berücksichtigt werden.

² Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Studien zu Metformin+Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga), sowie Humaninsulin-Monotherapie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

³ Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

⁴ Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie können Studien mit einer Studiendauer von ≥ 16 Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Basis der Bewertung waren Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene wurden die Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und Drop-outs berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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 Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da für die Fragestellung nur eine relevante RCT von BMS/AZ existiert. Die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der alternativen Vergleichstherapie wurden wenn möglich anhand einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Meta-Analysen wurden mit der Software RevMan Version 5 durchgeführt und basieren auf Modellen mit zufälligen Effekten (REM).

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratio (OR) zusammengefasst. Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine OR 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]). Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Betrachtet wurden hierbei das Erreichen eines HbA1c-Zielwertes von unter 7% bzw. unter 6,5% ohne das Auftreten von Hypoglykämien. Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde 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 erfolgte – im Falle einer Meta-Analyse – mit Hilfe eines Forest Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien sowie ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden. Auch im Fall erheblicher Heterogenität werden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert.

Als Sensitivitätsanalysen wurden im Ergebnisteil zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen neben den primären Analysen (Last observation carried forward, LOCF-Methode) auch Repeated-Measures-Analysen bzw. Observed Cases dargestellt.

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

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

(Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie) bzw. gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff+Metformin+anderer DPP-4-Inhibitor) keine direkte Head-to-Head-Studie existiert, wurden adjustierte indirekte Vergleiche betrachtet. 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.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruhte auf einem einfachen Netzwerk und wurde für Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie bzw. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor über den Brückenkomparator Sulfonylharnstoff+Metformin (+Placebo) durchgeführt.

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

- $\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC}$ (1)
- $\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC})$ (2)
- Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als $\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})}$ (3)

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR sowie das Hazard Ratio (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).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Obwohl im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits bestätigt wurde, dass die Kombination von Saxagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, wurde vollständigkeithalber der medizinische Nutzen in diesem Dossier erneut, mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte, dargestellt.

Die Fragestellung dieses Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-

Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013).

Komboglyze ist eine Fixkombination aus Metforminhydrochlorid Immediate release (IR) und Saxagliptin. Da diese Wirkstoffe einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen.

Die in der folgenden Beschreibung des Nutzens und des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff und mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden.

Beschreibung des Nutzens

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Metformin+Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen basieren auf einer RCT der Phase III (D1680L00006), die mit der Kombination aus der Vorbehandlung der Patienten (Metformin und ein Sulfonylharnstoff) und Saxagliptin durchgeführt wurde.

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). Sie stellt ein wichtiges Therapieziel dar, allerdings soll sie unter Vermeidung der Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie, insbesondere Hypoglykämien, erreicht werden.

Für das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) zeigt die Studie D1680L00006 nach 24 Wochen einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: $-0,69\%$ [$-0,92; -0,45$]). Für die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus zeigt sich für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter $6,5\%$ bzw. unter $7,0\%$ ohne Hypoglykämien erreicht hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: $18,44$ [$1,05; 324,56$] bzw. $6,36$ [$1,96; 20,63$]).

Patienten, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoff+Metformin nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin

somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann.

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,64 kg [0,00;1,27]).

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse gab es weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, noch für die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen

Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Beschreibung des Zusatznutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da keine Direktvergleiche vorliegen, basieren die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin bzw. Metformin+Insulin. Die systematische Literaturrecherche identifizierte drei hierfür relevante Studien. Die Studie von Calle-Pascual 1995 erlaubt einen Vergleich des Brückenkomparators Sulfonylharnstoff+Metformin mit Humaninsulin, während die Studien von Kvapil 2006 und Malone 2003 einen Vergleich des Brückenkomparators Sulfonylharnstoff+Metformin mit einer Kombinationsbehandlung mit schnellwirkenden Insulinanaloga und Metformin erlauben. Wenn möglich, wurden die einzelnen Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien

Der indirekte Vergleich mit Insulin±Metformin ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin hinsichtlich der Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Dies gilt sowohl für den Vergleich mit Insulin (MWD [95%-KI] für die Studie Calle-Pascual 1995: -0,59% [-0,98;-0,20]) als auch für den Vergleich mit Metformin+Insulin (MWD [95%-KI] für die Meta-Analyse der Studien Kvapil 2006 und Malone 2003: -0,61% [-0,84;-0,37]).

Der indirekte Vergleich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab weder gegen Insulin noch gegen Metformin+Insulin einen signifikanten Unterschied zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der Vergleichstherapie.

Auch für bestätigte Hypoglykämien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin.

Die indirekten Vergleiche zeigen einen Vorteil von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin bei der Blutzuckerkontrolle, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigt sich im indirekten Vergleich mit Insulin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,36 kg [-4,42;-0,30]). Der Vergleich gegen Metformin+Insulin zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Für die Gewichtsveränderung ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergibt weder der Vergleich mit Insulin noch der Vergleich mit Metformin+Insulin einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnten nur gegenüber Metformin+Insulin verglichen werden. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse.

Beschreibung des Zusatznutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren. Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei hierfür relevante Studien. Die Studie von Hermansen 2007 erlaubt einen Vergleich mit Glimperid+Metformin+Sitagliptin, die Studie von Owens 2011 einen Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Linagliptin. Wenn möglich, wurden die Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet. Neben der Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren als Gruppe wurde Sitagliptin als Leitsubstanz zusätzlich separat betrachtet.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen 2007 und Owens 2011 zeigte bezüglich der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) keinen signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Auch gegen Sitagliptin allein (als Leitsubstanz) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigte sich kein konsistenter Unterschied zwischen den Gruppen. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Der indirekte Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und DPP-4-Inhibitoren bzw. Sitagliptin allein ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen. Auch für diesen Endpunkt ergibt sich somit kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Auch bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich weder bei der Betrachtung der Klasse der DPP-4-Inhibitoren noch bei der Betrachtung der Leitsubstanz Sitagliptin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse noch für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder für die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Auch hier ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen, dass die Behandlung mit Komboglyze eine wirksame, nachhaltige und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie darstellt, die das Risiko für Hypoglykämien nicht erhöht. Sie zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ist im Gegensatz zu Insulin gewichtsneutral.

Dadurch, dass Komboglyze im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, sinkt die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, wodurch der Komfort für die Patienten und möglicherweise auch die Compliance steigt.

Darüber hinaus ist eine Insulintherapie für den Patienten komplexer als eine Behandlung mit oralen Antidiabetika (OAD). Im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD sollte jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür 2-4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Dabei hat insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten, da ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien notwendig sind. Durch eine intensiviertere Insulintherapie kann man zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreichen, dafür muss häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden.

Zudem gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und Gewichtszunahmen nicht

angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin mit oder ohne Metformin nicht in Frage kommt, mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Der Vergleich mit anderen DPP-4-Inhibitoren zeigte bei keinem der betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Über- oder Unterlegenheit eines der Wirkstoffe.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und kein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit anderen DPP-4-Inhibitoren.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen, dass es für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und der Hypoglykämien sowie für die unerwünschten Ereignisse keinen Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) gibt.

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Insulin.

Gegenüber der alternativen Vergleichstherapie zeigt sich für keinen der betrachteten Endpunkte ein Hinweis für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegen Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren).

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

| Endpunkt | Quantifizierung des Zusatznutzens | Wahrscheinlichkeit |
|--|-----------------------------------|--------------------|
| Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | | |
| Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c | Kein Zusatznutzen | Anhaltspunkt |
| Gewichtsveränderung | Geringer Zusatznutzen | Anhaltspunkt |
| Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien) | Kein Zusatznutzen | Anhaltspunkt |
| Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff+anderen DPP-4-Inhibitoren | | |
| Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c | Kein Zusatznutzen | Hinweis |
| Gewichtsveränderung | Kein Zusatznutzen | Hinweis |
| Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hypoglykämien) | Kein Zusatznutzen | Hinweis |

HbA1c: glykiertes Hämoglobin

Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist 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. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (Konsultationsfassung vom 29. August 2012) wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 27-35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5% empfohlen.

Insgesamt ergibt sich daher durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels.

Unabhängig von den Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass:

- im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein sollte, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür 2-4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich.
- insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten haben kann. Um eine konventionelle Therapie erfolgreich durchzuführen, sind ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten erforderlich, sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von

Hypoglykämien. Letzteres ist in Anbetracht der häufig bestehenden Gewichtsprobleme eher ungünstig.

- durch eine intensivierete Insulintherapie zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreicht werden kann, dafür aber häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden muss.

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Komboglyze in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff eine wirksame und gut verträgliche Alternative zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Komboglyze in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann im Vergleich zu einer Insulintherapie zur Gewichtsreduktion beitragen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Intervention

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

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

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

Komboglyze ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Komboglyze ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Das vorliegende Modul 4A stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für die Dreifach-Kombinationstherapie von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff dar.

Vergleichstherapie und Patientenpopulation

Die primäre Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Komboglyze gegenüber der vom G-BA für die entsprechende freie Kombination festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Behandlung mit Humaninsulin und Metformin. In Ergänzung zur primären Fragestellung wird der medizinische Zusatznutzen von Komboglyze und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoff plus andere DPP-4-Inhibitoren beurteilt. Der Vergleich wird sowohl mit den in Deutschland zugelassenen DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin als Gruppe als auch mit Sitagliptin als Leitsubstanz durchgeführt. Somit ergeben sich zwei Fragestellungen:

Primäre Fragestellung:

Ist für Komboglyze in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin und der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist, in Kombination mit diesem Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA für die entsprechende freie Kombination festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Humaninsulin) nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Komboglyze in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin und der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs alleine nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, in Kombination mit diesem Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff 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 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Komboglyze zugelassen ist (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013): Erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie mit der jeweils maximalen verträglichen Dosierung von Metformin

und einem Sulfonylharnstoff, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

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

Die Studien von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurden mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze) äquivalent zu der freien Kombination ist (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013)

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

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

Bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, sieht BMS/AZ die Kombinationsbehandlung mit einem anderen DPP-4-Inhibitor, Metformin und einem Sulfonylharnstoff 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 bzw. ketoazidotische Komata
- Stationäre Behandlungen

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

Darüber hinaus dienen Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Hierzu soll zudem im Dossier als sogenannter Composite-Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5% bzw. <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet werden.

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

Studiendauer: Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, da Sulfonylharnstoffe in der Regel über mehrere Wochen auf-titriert werden müssen, um einen Effekt der Intervention sowie die Dauer des Effektes auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Gewichtsveränderungen) nachweisen zu können.

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

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---------------------|---|---|
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin ¹ zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. | Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten Tierexperimentelle Studien |
| Intervention | Behandlung mit Sulfonylharnstoff+ Metformin+Saxagliptin (5 mg/Tag) | |
| Vergleichstherapie | Metformin+Insulin ² bzw. Sulfonylharnstoff+Metformin +DPP-4-Inhibitor ³ (in zugelassener Dosierung, für die Bewertung des Zusatznutzens) oder Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo (für die Bewertung des Nutzens) | Andere Kombinations- oder Monotherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien) | |
| Studientypen | RCT | Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports |
| Studiendauer | ≥24 Wochen ⁴ | <24 Wochen |
| Publikationstyp | Vollpublikation 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

¹ Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Studien mit erwachsenen Patienten

mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, berücksichtigt werden.

² Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Studien zu Metformin+Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga), sowie Humaninsulin-Monotherapie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

³ Sitagliptin, Vildagliptin oder Linagliptin

⁴ Bei nicht ausreichender Evidenzlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie können Studien mit einer Studiendauer von ≥ 16 Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen

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 4.3.1.3, 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 Komboglyze erforderlich, da die Zulassung weltweit vor über 12 Monaten, erteilt wurde (erstmalige Zulassung am 24.11.2011). Die vorliegende Nutzenbewertung basiert, wie auch das Zulassungsdossier, auf Studien mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin. Die Bioäquivalenz der freien und fixen Kombination ist im European Public Assessment Report beschrieben (EMA, 2011).

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet (Add-on-Kombination mit Sulfonylharnstoffen) keine Studien vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Komboglyze indirekte Vergleiche herangezogen.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches gegenüber der alternativen Vergleichstherapie

Wie bereits erläutert, sieht BMS/AZ für die Patientengruppen, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, die Kombinationsbehandlung von Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie an. Da keine direkt vergleichende Studie vorliegt, werden auch hier indirekte Vergleiche herangezogen.

Dabei sollen Sitagliptin (Leitsubstanz) sowie Vildagliptin und Linagliptin als weitere in Deutschland zugelassene DPP-4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

Beschreibung der Suchen

Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin) bzw. alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren) im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) wird eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche ist es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. alternativen Vergleichstherapie zu identifizieren, bei denen die Kontrollgruppe mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin mit oder ohne Placebo behandelt wurde, da Sulfonylharnstoff+Metformin mit oder ohne Placebo als einziger Brückenkompator identifiziert wurde.

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

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

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in 0 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 Metformin+Saxagliptin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Metformin+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, das Datum der Suche und die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Weitere Einschränkungen als die in der jeweiligen Suchstrategie genannten werden nicht vorgenommen. Für jede Suche wird eine an das jeweilige Studienregister adaptierte Suchstrategie verwendet.

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Metformin+Insulin

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

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

Die identifizierten Studien werden auf Behandlung mit Metformin+Insulin im Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin selektiert.

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit einer Kombinationstherapie aus Metformin, Sulfonylharnstoffen und 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 Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren (als Bestandteil der Vergleichstherapie) durchgeführt. Die Studienregistersuche für die Vergleichstherapie wird in denselben Datenbanken wie für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

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

Die identifizierten Studien werden auf Behandlung mit Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor im Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin (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 dem Studienpool hinzugefügt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt 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 4.3.1.3, 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 und 4.3.2.1.2 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-F). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 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.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des

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.

Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategorielle 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 bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Näheres zur Art der Adjustierung kann den originalen Studienberichten entnommen werden. 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 für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{Dif} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ 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, 1998a; Patel et al., 2008; Ismail-Beigi et al., 2010). Somit könnte eine geringere Hypoglykämie-Rate in einer der Behandlungsgruppen möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären sein und wäre nicht zwingend auf einen Effekt der Substanz zurückzuführen.

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

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

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

¹ Auch 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.

² Für diese Konstellation 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.

Im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) soll vor allem eine Verbesserung der Therapieerträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate bewirkt werden. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird daher 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 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 (AkdÄ, 2009; 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 Hypoglykämiehäufigkeit in Relation zur HbA1c-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass auf diese Weise bewertet werden kann, welcher Anteil der Patienten das oben beschriebene Therapieziel erreicht hat.

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

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des 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 kardiale Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft (Matthaei et al., 2009) und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher wurden 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, dass das IQWiG alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant einstuft (IQWiG, 2009a). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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 die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis von Heterogenitätstest oder I^2 -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wird mit der Software 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 einem REM-Modell; Modelle mit festen Effekten (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, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

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 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 Responsedefinition 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 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. 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 wird angenommen, wenn Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoptimalisierungen, Beobachtungsdauer etc. sich zwischen den Studien erheblich unterscheiden.

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 neben den primären Analysen (LOCF Methode) auch Repeated-Measures-Analysen bzw. Observed Cases 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 Stratifikation und Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert $<0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Meta-Analyse durchgeführt. Meta-Regressionen werden im vorliegenden Dossier wegen der geringen Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

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

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

Für weitere in den Studienprotokollen der Einzelstudien geplante und berichtete Subgruppenanalysen werden die Daten stratifiziert dargestellt und die p-Werte von Interaktionstests berichtet.

Für die Studie D1680L00006 werden die Daten stratifiziert dargestellt und Interaktionstests (falls nicht anders angegeben) für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte, für die nicht eine Interaktionstestung per Protokoll schon geplant war, post hoc durchgeführt.

Für alle Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Der Trennpunkt für die Subgruppenkategorien bzgl.

des Alters der Patienten teilt die Patienten in Alterskategorien ein, die den gebräuchlichen Alterseinteilungen in der Indikation entspricht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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 primäre Fragestellung liegt im betreffenden Anwendungsgebiet, Add-on Kombination von Saxagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff, keine direkt vergleichende Head-to-Head-Studie vor. Deshalb wird ein adjustierter, indirekter Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich wird ein adjustierter, indirekter Vergleich gegen die anderen in Deutschland zugelassenen DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin) als Gruppe betrachtet. Für den Vergleich zwischen Saxagliptin und Sitagliptin (als Leitsubstanz dieser Wirkstoffklasse) wird ebenfalls ein adjustierter indirekter Vergleich 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).

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird für den Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie bzw. die alternative Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+andere DPP-4-Inhibitoren durchgeführt.

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

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

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

Das 95% Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ 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, wird die Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße untersucht. Des Weiteren wurden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten. 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.

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 4.3.1.3 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|-----------------------------|----------------------------|--|--------------|--|
| D1680L00006 (CV181117) | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Vorbehandlung (Metformin und ein Sulfonylharnstoff in der jeweils maximalen verträglichen Dosis) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |
| D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) | nein | laufend | 4 Jahre | Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |
| CV181142 | nein | laufend | 6 Wochen | Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |

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

Der Studienstatus ist zum 21.1.2013 abgebildet.

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

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

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

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

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 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 185 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden sieben Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 7 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-B, Tabelle 4-109). Der Ausschlussgrund war in allen sieben Fällen: Es handelte sich nicht um eine randomisierte klinische Studie.

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche keine relevanten Treffer.

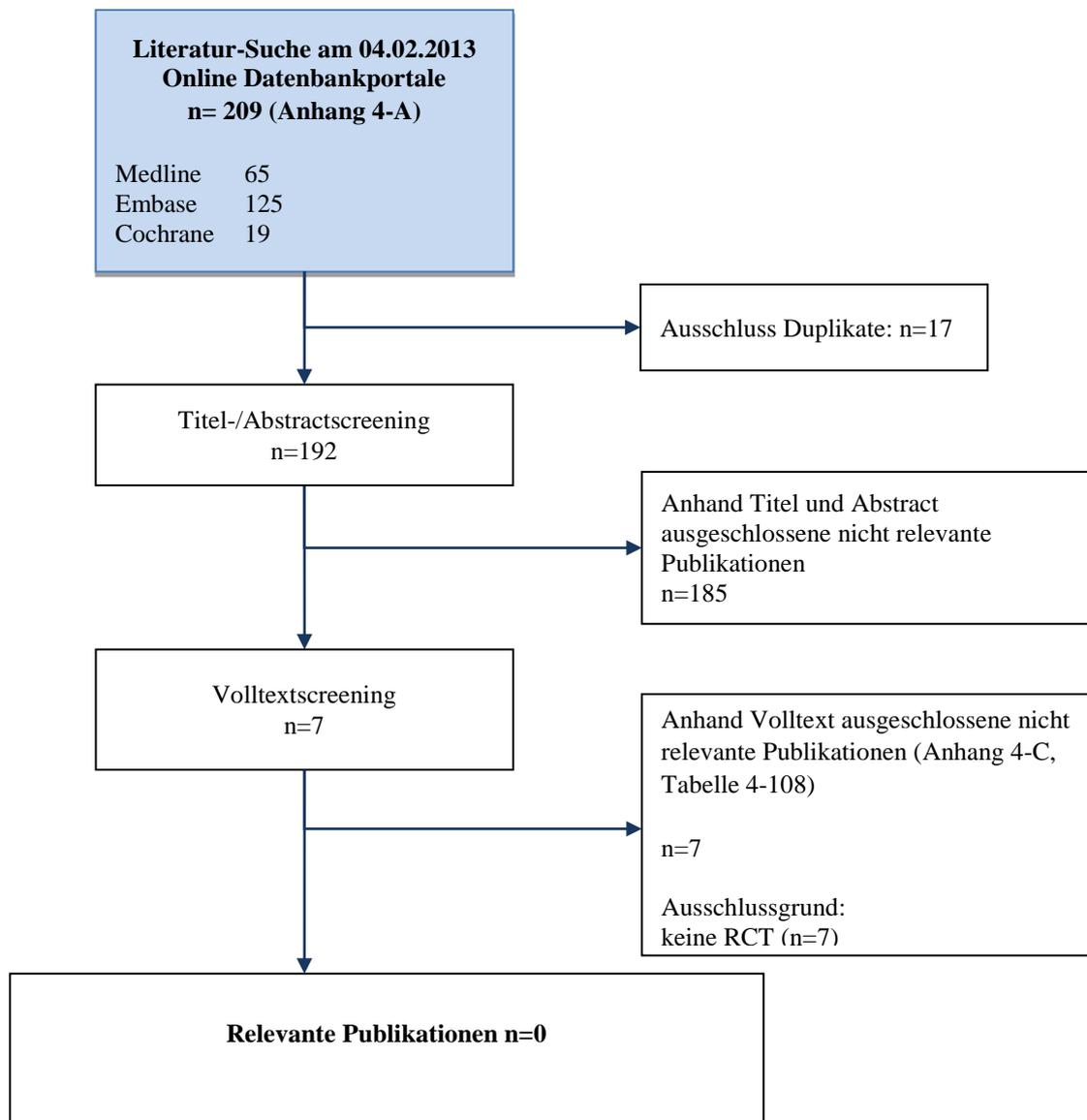


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b) |
|--|--|---|---|
| D1680L00006 (CV181117) | clinicaltrials.gov [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov, 2013c) | 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 beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|---|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | 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 | | | | | | |
| D1680L00006 (CV181117) | ja | ja | nein | ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010) | ja [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov, 2013c) | nein |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| -- | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------|--|--|---|--|--------------------------------------|--|
| D1680L00006 | RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstoff- therapie haben (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite) | Sulfonylharnstoff+ Metformin +Saxagliptin (5 mg) (n= 129) Sulfonylharnstoff+ Metformin+Placebo (n= 128) | Screening Periode: 2 Wochen vor Randomisierung Behandlung: 24 Wochen | International 06/2010 – 06/2011 | Primäres Ziel: Veränderung des HbA1c (ausgehend vom Ausgangswert) Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Gewichtsveränd- erung Unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien |

RCT: randomisierte kontrollierte Studie, HbA1c: glykiertes Hämoglobin

Tabelle 4-10: 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> |
|-------------|---|--|--|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin (≥1700 mg) +Saxagliptin 5 mg oral tägl. | Sulfonylharnstoff +Metformin (≥1700 mg) +Placebo oral tägl. | <p>Patienten in der Screening Periode (Visite 1 bis Visite 3) hatten (seit mindestens 8 Wochen vor der ersten Visite) eine stabile Kombination von Metformin (XR oder IR) und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid oder Glipizid).</p> <p>Die Dosis von Metformin sollte die maximale verträgliche Dosis sein (mindestens 1500 mg); die Dosis des Sulfonylharnstoff sollte ebenfalls die maximale verträgliche Dosis sein (mindestens aber 50% der maximal empfohlenen Dosis).</p> <p>Während der Behandlungsphase sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff konstant bleiben, konnte im Falle schwerer Hypoglykämien aber heruntertitriert werden.</p> <p>Randomisierung bei Visite 3: Sulfonylharnstoff +Metformin (gleiche Dosen wie bei der ersten Visite) +Saxagliptin (5 mg täglich oral) versus Sulfonylharnstoff+Metformin (gleiche Dosen wie bei der ersten Visite) +Placebo (täglich oral)</p> <p>Nach Randomisierung (Visite 3) wird entweder eine 5mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff verabreicht</p> <p>Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen.</p> |

XR: extended release, IM: immediate release

Tabelle 4-11: 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) |
|---|-----|-------------------------------------|------------------------|---|---------------------------------------|
| D1680L00006 | | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 129 | 57,2 (9,55) | 38,0/62,0 | 29,4 (5,26) | 82,4 (19,86) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 128 | 56,8 (11,49) | 42,2/57,8 | 29,1 (4,93) | 80,3 (18,47) |

SD: Standardabweichung

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

| Studie Gruppe | N | Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD) | Anzahl der Studienabbrecher n (%) |
|---|-----|--|--|---|
| D1680L00006 | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 129 | 8,4 (0,9) | n.b. | 16 (12,4) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 128 | 8,2 (0,8) | n.b. | 15 (11,7) |

SD: Standardabweichung; n.b. nicht berichtet

Für diese Nutzenbewertung wurden die Studiendaten ausschließlich für die Zielpopulation ausgewertet (Patienten, die mit Metformin+Saxagliptin in der unter Anwendung von Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden) Im folgenden werden die Charakteristika der Zielpopulation dargestellt.

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

| Studie Gruppe | N | Alter Mittelwert (SD) | Geschlecht w / m (%) | BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD) | Gewicht (kg) Mittelwert (SD) |
|---|----|-----------------------------|-------------------------|--|------------------------------------|
| D1680L00006 | | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 58,16 (9,75) | 35,6 / 64,4 | 29,90 (5,62) | 84,86 (21,70) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 57,62 (10,52) | 42,2 / 57,8 | 29,77 (4,87) | 83,63(18,67) |

SD: Standardabweichung

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

| Studie Gruppe | N | Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD) | Anzahl der Studienabbruch er n (%) |
|---|----|--|---|---|
| D1680L00006 | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 8,4 (0,9) | n.b. | 11 (12,2) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 8,2 (0,9) | n.b. | 9 (10,0) |

SD: Standardabweichung; n.b. nicht berichtet

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

In der Studie D1680L00006 wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$) unter Gabe von Metformin und Sulfonylharnstofftherapie für mindestens acht Wochen vor dem ersten Besuch haben.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Studienteilnehmer in den einzelnen Behandlungsgruppen waren im Mittel 58,16 bzw. 57,62 Jahre alt und hatten einen BMI von 29,90/29,77 kg/m². In der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe wurden unwesentlich mehr Männer (64,4%) als in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo -Gruppe (57,8%) eingeschlossen, der HbA1c-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (8,4%/8,2%) sowie der Anteil der Patienten, die die Studie während der 24wöchigen Behandlungsphase abgebrochen haben (12,2%/10,0%).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: 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 | | | |
| D1680L00006 | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive voice response system (IVRS/IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg (24 Wochen) verblindet. Die Verblindung wurde mittels einer double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert.

Es ergaben sich auch keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte aufgrund der notwendigen post-hoc analysierten Daten für die Zielpopulation. In beiden Behandlungsgruppen wurden aufgrund der Einschränkung der Zielpopulation in etwa gleich viele Patienten (39/38) aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Auch in der Zielpopulation sind die Baseline-Charakteristika ähnlich, so dass sich durch diese Einschränkungen keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie ergeben.

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 | Gesamtmortalität |
|-------------|---------------|---------------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| D1680L00006 | ja | ja | ja | ja* | nein** |

*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiale Morbidität und Mortalität verwendet. ** Mortalität war in der Studie D1680L00006 nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Es gab nach 24 Wochen weder in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe noch in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe Todesfälle.

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

| Studie | Hyperosmolare Komata | Stationäre Behandlungen | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Therapiezufriedenheit | Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) |
|-------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| D1680L00006 | nein | nein | ja | nein | ja |

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen keine relevanten Studiendaten vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Folgekomplikationen wie Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, sowie gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und Therapiezufriedenheit.

Verwendete Daten

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

4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wird zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss werden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Dafür wird als zusammengesetzter Endpunkt das Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%/<7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien betrachtet.

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 |
|-------------|---|
| D1680L00006 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn zum Zeitpunkt 24 Wochen (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet) Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abgebrochen haben |

LOCF: Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-19: 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 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in dieser Studie anhand der Differenz der HbA1c-Werte bei Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianz-Modell (ANCOVA). Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert auf dem „Full Analysis Set“, der alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben, keinen fehlenden Ausgangswert und eine Messung für einen der Wirksamkeitsparameter hatten. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. In der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe gab es nach 24 Wochen einen Studienabbrecher mehr als in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen haben 12,2% der Patienten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe die Studie abgebrochen, 10,0% der Patienten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe. Zusätzlich wurde eine Analyse mit einem Repeated-Measures-Modell vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 % (SD) | Endwert Mittelwert % (SD) | Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)* | N | Ausgangswert Mittelwert % (SD) | Endwert Mittelwert % (SD) | Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)* | |
| | Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | | | | Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | | | | |
| LOCF | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | 90 | 8,41 (0,094) | 7,68 (0,110) | -0,70 (0,084) | 89 | 8,14 (0,091) | 8,15 (0,118) | -0,02 (0,085) | -0,69 (0,120) [-0,92;-0,45] |
| Repeated-Measures-Analyse | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | nicht berichtet | nicht berichtet | nicht berichtet | -0,73 (0,072) | nicht berichtet | nicht berichtet | nicht berichtet | -0,05 (0,070) | -0,68 (0,099) [-0,88;-0,49] |

*adjustiert nach Ausgangswert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Die Behandlungsoption Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo zeigt bei der Senkung des Blutzucker-Wertes (HbA1c) einen Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin. In Woche 24 wird eine Reduzierung des HbA1c-Wertes um 0,70% bei der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber 0,02% bei der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant. Die Repeated-Measures-Analyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Studienabbrüche (aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N | Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%) |
|---|----|---|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 5 (5,6) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 6 (6,7) |
| Saxagliptin vs. Placebo OR [95%-KI] | | 0,82 [0,24;2,80] |

KI: Konfidenzintervall

Die Behandlung mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin war bezogen auf die HbA1c-Reduktion signifikant besser als die Behandlung mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo. Die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie abbrechen, war in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| D1680L00006 | Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase (patientenberichtete Hypoglykämien) Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 24 Wochen der Behandlungsphase (Blutzuckerwert bei Fingerpunktion $\leq 3,0$ mmol/L [50 mg/dL]) (bestätigte Hypoglykämien) |

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

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

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

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden sowohl bestätigte (symptomatisch, Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) als auch patientenberichtete Hypoglykämien (anhand einer prädefinierten Liste von Preferred Terms, die eine Diagnose einer Hypoglykämie darstellt) berichtet. Der Endpunkt wurde mittels des „Full Analysis Sets“ ausgewertet, d.h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und von denen ein Baseline-Wert sowie mindestens ein Wert danach erhoben wurde, wurden betrachtet.

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

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

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) | | Vergleichstherapie N / n (%) | | Odds Ratio [95%-KI] |
|---|---|-----------|---|---------|-------------------------------|
| D1680L00006 | | | | | |
| 24 Wochen | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| Patienten mit mind. einer Hypoglykämie | 90 | 10 (11,1) | 90 | 6 (6,7) | 1,75 [0,61;5,04] [°] |

KI: Konfidenzintervall; [°]eigene Berechnung

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Bestätigte Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie D1680L00006 | Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) | | Vergleichstherapie N / n (%) | | Odds Ratio [95%-KI] |
|--|---|---------|---|---------|------------------------|
| 24 Wochen | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| Patienten mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie | 90 | 2 (2,2) | 90 | 0 (0,0) | 5,11 [0,24;108,01] |

KI: Konfidenzintervall

Nach 24 Wochen berichteten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe 11,1% der Patienten über Hypoglykämien, während in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe bei 6,7% der Patienten patientenberichtete Hypoglykämien auftraten. Bestätigte Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL) traten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe bei 2,2% der Patienten auf. In der Behandlungsgruppe Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo gab es keine bestätigten Hypoglykämien. Die Odds Ratios zeigten sowohl bei den patientenberichteten als auch bei den bestätigten Hypoglykämien keine signifikanten Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

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

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| D1680L00006 | Anhand der Häufigkeiten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Anhand von Responder-Analysen: Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA1c $\geq 7,0\%$ aufweisen und einen HbA1c von unter 7,0% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF) Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA1c von unter 6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 24 erreicht haben (LOCF) |

HbA1c: glykiertes Hämoglobin, LOCF: Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | 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 als 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 werden zunächst die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann. Deswegen wird im Folgenden die post hoc berechnete Anzahl der Patienten, die die glykämische Response von HbA1c <6,5% bzw. <7%) erreichten, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist, dargestellt.

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 (%) | | Vergleichstherapie N / n (%) | | Odds Ratio [95%-KI] |
|--------------------|---|---------|---|---------|-------------------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | 90 | 8 (8,9) | 89 | 0 (0,0) | 18,44 [1,05;324,56] [°] |

[°]eigene Berechnung

Nach 24 Wochen war bei Patienten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe der Anteil mit einem HbA1c-Wert unter 6,5%, bei dem keine Hypoglykämie aufgetreten ist, höher als in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe (8,9% versus 0,0%). Das Ergebnis ist anhand des Effektmaßes Odds Ratio statistisch signifikant. Nimmt man das RR (Sensitivitätsanalyse) so ist der Behandlungseffekt nicht mehr signifikant. Man kann also nicht von einem robusten Ergebnis ausgehen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) | | Vergleichstherapie N / n (%) | | Odds Ratio [95%-KI] |
|--------------------|---|-----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | 88 | 20 (22,7) | 84 | 3 (3,4) | 6,36 [1,96;20,63] |

KI: Konfidenzintervall

Patienten der Behandlungsgruppe Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin erreichten im Vergleich zur Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe signifikant häufiger einen HbA1c-Wert von unter 7%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist (22,7% versus 3,4%).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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 |
|-------------|---|
| D1680L00006 | Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 (LOCF) betrachtet). Zusätzlich wurde ein Repeated Measures-Modell angewendet. |

LOCF= Last Observation Carried Forward

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Gewichtsveränderung war in der Studie kein präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt sondern wurde im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erhoben. Der Endpunkt wurde anhand der Differenz des Körpergewichts in Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Die Analyse basiert auf dem Full Analysis Set, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen eine Baseline-Messung sowie eine Messung danach durchgeführt wurde. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Zusätzlich wurde eine Analyse mit beobachteten Werten

vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. 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 der adjustierten Mittelwerte in kg (SE) [95%-KI] |
|----------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--|
| | N | Ausgangswert kg Mittelwert (SE) | Endwert kg Mittelwert (SE) | Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE) | N | Ausgangswert kg Mittelwert (SE) | Endwert kg Mittelwert (SE) | Veränderung (in kg) Mittelwert* (SE) | |
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | | | | Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | | | | |
| LOCF | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | 89 | 84,54 (2,291) | 84,61 (2,231) | 0,07 (0,227) | 89 | 83,66 (1,990) | 83,10 (2,008) | -0,57 (0,227) | 0,64 (0,321) [0,00;1,27] |
| Repeated-Measures-Analyse | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | nicht berichtet | nicht berichtet | nicht berichtet | -0,51 (0,329) | nicht berichtet | nicht berichtet | nicht berichtet | -1,07 (0,298) | 0,56 (0,431) [-0,29;1,41] |

*adjustierter Mittelwert nach Ausgangswert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergibt sich kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen unabhängig von der Analysemethode (LOCF oder Repeated-Measures-Analyse).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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 |
|-------------|---|
| D1680L00006 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie ist niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß der Standards der Good Clinical Practice. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Der Endpunkt wurde bei randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation eingenommen haben, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt.

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

Tabelle 4-35: 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 (%) |
|---|----|--|---|---|
| D1680L00006¹ | | | | |
| Nach 24 Wochen | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 58 (64,4) | 3 (3,3) | 1 (1,1) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 60 (66,7) | 6 (6,7) | 1 (1,1) |
| OR [95%-KI] | | 0,91 [0,49;1,68] | 0,48 [0,12;1,99] | 1,00 [0,06;16,24] |

¹Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen;
KI: Konfidenzintervall

In der Studie D1680L00006 lag kein signifikanter Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in den jeweiligen Behandlungsgruppen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

4.3.1.3.1.6 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 |
|-------------|--|
| D1680L00006 | Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC) |

SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | niedrig | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kardiale Ereignisse in der Studie ist niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der Medical Dictionary for Regulatory Activities - Systemorganklasse (SOC) kardialer Ereignisse vor. In der SOC-Ebene sind kardiale

Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt diese 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 kardialer Ereignisse, n (%) |
|---|----|--|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 1 (1,1) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 3 (3,3) |
| OR [95%-KI] | | 0,33 [0,03;3,19] ¹ |

¹ eigene Berechnung, KI: Konfidenzintervall

In der Studie D1680L00006 wurde nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen detektiert. Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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:

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

Die Wahl der Alters-Cuts beruht darauf, dass die DDG den älteren Patienten als in der Regel älter als 65 Jahre definiert (Hader et al., 2004). Das entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Alters-Cuts. Dadurch können Subgruppenanalysen für Patienten unter 65 Jahren und ältere Patienten (≥ 65 Jahre) dargestellt werden.

Diabetes mellitus kann gemäß der DDG 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.

Die nachfolgenden Subgruppen-Analysen basieren auf der LOCF-Methode.

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 HbA1c (%) | | | Vergleichstherapie HbA1c (%) | | | Gruppenunter- schied Mittelwert % (SE) [95%-KI] |
|------------------------------------|---|-------|-------|---|-------|-------|--|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | | |
| 24 Wochen | N / Mittelwert ¹ / SE | | | N / Mittelwert ¹ / SE | | | |
| Alter <65 Jahre | 67 | -0,75 | 0,098 | 66 | 0,02 | 0,097 | -0,77 (0,136) [-1,12;-0,42] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | -0,63 | 0,170 | 23 | -0,18 | 0,167 | -0,45 (0,231) [-1,05;0,15] |
| Interaktions- test ² | p=0,2284 | | | | | | |

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ¹adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; ²Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

In der Studie D1680L00006 ergab der Interaktionstest nach 24 Wochen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,2284). In der Altersgruppe der unter 65-Jährigen war die Reduktion des HbA1c-Wertes nach Woche 24 in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe signifikant höher als in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe.

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

| Studie | N | Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%) |
|---|----|--|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| Alter <65 Jahre | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 67 | 3 (4,5) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 66 | 5 (7,6) |
| OR [95%-KI] | | 0,57 [0,13;2,50] |
| Alter ≥65 Jahre | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 23 | 2 (8,7) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 24 | 1 (4,2) |
| OR [95%-KI] | | 2,19 [0,18;25,96] |
| Interaktionstest* | | I ² =0%; p=0,36 |

*eigene Berechnung; KI:Konfidenzintervall

Bei den Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle bestand ebenfalls keine signifikante Interaktion mit dem Alter.

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 | | Vergleichstherapie | | Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI] |
|---|---|-------------|---|-------------|---|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / Mittelwert¹ / SE | | N / Mittelwert¹ / SE | | |
| männlich | 58 | -0,59 0,108 | 51 | 0,07 0,112 | -0,67 (0,151) [-1,06;-0,28] |
| weiblich | 32 | -0,76 0,185 | 38 | -0,16 0,127 | -0,76 (0,185) [-1,24;-0,28] |
| Interaktions- test² | | | | | 0,7071 |

SE: Standardfehler; ¹adjustierte Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; ²Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

| Studie | N | Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%) |
|---|----|--|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| männlich | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 58 | 5(8,6) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 52 | 4 (7,7) |
| OR [95%-KI] | | 1,13 [0,29;4,46] |
| weiblich | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 32 | 0 (0,0) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 38 | 2 (5,3) |
| OR [95%-KI] | | 0,22 [0,01;4,85] |
| Interaktionstest* | | I ² =0%; p=0,34 |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest für die Studie D1680L00006 ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p=0,7071). In beiden Geschlechtsgruppen gab es eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

Auch bezüglich der zusätzlichen Operationalisierung (Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle) zeigte sich keine signifikante Interaktion.

4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Alter – RCT

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] |
|------------------------|---|----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| Alter <65 Jahre | 67 | 7 (10,4) | 66 | 5 (7,6) | 1,42 [0,43;4,73] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | 3 (13,0) | 24 | 1 (4,2) | 3,45 [0,33;35,86] |
| Interaktions- test* | I ² =0%; p=0,51 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

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] |
|------------------------|---|---------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| Alter <65 Jahre | 67 | 1 (1,5) | 66 | 0 (0,0) | 3,00 [0,12;74,98] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | 1 (4,3) | 24 | 0 (0,0) | 3,27 [0,13;84,36] |
| Interaktions- test* | I ² =0%; p=0,97 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest für den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Auch bezüglich des Endpunktes bestätigte Hypoglykämien ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-45: 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] |
|--------------------------------|---|----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| männlich | 58 | 5 (8,6) | 52 | 5 (9,6) | 0,89 [0,24;3,25] |
| weiblich | 32 | 5 (15,6) | 38 | 1 (2,6) | 6,85 [0,76;62,06] |
| Interaktions- test* | I ² =59,2%;p=0,12 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-46: 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] |
|--------------------------------|---|---------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| männlich | 58 | 0 (0,0) | 52 | 0 (0,0) | nicht berechenbar |
| weiblich | 32 | 2 (6,3) | 38 | 0 (0,0) | 6,31 [0,29;136,41] |
| Interaktions- test* | nicht berechenbar | | | | |

*eigene Berechnung;; KI: Konfidenzintervall

Für patientenberichtete Hypoglykämien zeigte der Interaktionstest zum Niveau 0,2 eine statistisch signifikante Interaktion für den Faktor Geschlecht (I²=59,2%, p=0,12), jedoch gab es in keiner Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei den bestätigten Hypoglykämien konnte kein Interaktionstest berechnet werden, da in der Subgruppe der Männer keine bestätigten Hypoglykämien auftraten.

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

Tabelle 4-47: 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] |
|--------------------------------|---|----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| Alter <65 Jahre | 67 | 8 (11,9) | 66 | 0 (0,0) | 19,00 [1,07;336,29] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | 0 (0,0) | 23 | 0 (0,0) | nicht berechenbar |
| Interaktions- test* | nicht berechenbar | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

In der Altersgruppe unter 65 Jahren erreichten nur Patienten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe den Zielwert unter 6,5%. Ein Interaktionstest konnte für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, nicht berechnet werden, da es in der Altersgruppe der ab 65-Jährigen keine Patienten gab, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% 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] |
|--------------------------------|---|-----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| Alter <65 Jahre | 65 | 16 (24,6) | 62 | 2 (3,2) | 9,80 [2,15;44,68] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | 4 (17,4) | 22 | 1 (4,5) | 4,42 [0,45;43,11] |
| Interaktions- test* | I ² =0%, p=0,57 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

In beiden Altersgruppen erreichte in der Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin-Gruppe ein höherer Anteil der Patienten den Zielwert als in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten unter 65 Jahren war dieser Unterschied statistisch signifikant. Der Interaktionstest für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben (exklusive Patienten mit HbA1c <7% zu Baseline), ergab keinen 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 4-49: 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 Geschlecht

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) | | Vergleichstherapie N / n (%) | | Odds Ratio [95%-KI] |
|--------------------------------|---|----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| männlich | 58 | 4 (6,9) | 51 | 0 (0,0) | 8,50 [0,45;161,91] |
| weiblich | 32 | 4 (12,5) | 38 | 0 (0,0) | 12,16 [0,63;235,00] |
| Interaktions- test* | I ² =0%; p=0,87 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 7% 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] |
|--------------------------------|---|-----------|---|---------|------------------------|
| D1680L00006 | Metformin+Sulfonylharnstoff +Saxagliptin | | Metformin+Sulfonylharnstoff +Placebo | | |
| 24 Wochen | N / n (%) | | N / n (%) | | |
| männlich | 58 | 10 (17,2) | 49 | 1 (2,0) | 10,00 [1,23;81,19] |
| weiblich | 30 | 10 (33,3) | 35 | 2 (5,7) | 8,25 [1,64;41,55] |
| Interaktions- test* | I ² =0%; p=0,89 | | | | |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests ergaben in beiden Fällen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten bezüglich der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien. Sowohl Männer als auch Frauen erreichten statistisch signifikant häufiger den Zielwert eines HbA1c unter 7% ohne Hypoglykämien.

4.3.1.3.2.7 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Alter

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel | | | Vergleichstherapie | | | Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI] |
|---|---|------|-------|---|-------|-------|--|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | | |
| 24 Wochen | N / Mittelwert¹ / SE | | | N / Mittelwert¹ / SE | | | |
| Alter <65 Jahre | 67 | 0,12 | 0,271 | 66 | -0,41 | 0,267 | 0,53 (0,373) [-0,44;1,50] |
| Alter ≥65 Jahre | 23 | 0,52 | 0,473 | 24 | -0,69 | 0,451 | 1,21 (0,627) [-0,41;2,84] |
| Interaktions- test² | p=0,3510 | | | | | | |

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ¹adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert; ²Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

Der Interaktionstest für die Gewichtsveränderung ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,3510).

4.3.1.3.2.8 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach Geschlecht

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel | | | Vergleichstherapie | | | Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI] |
|---|---|-------|-------|---|-------|-------|--|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | | Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | | | |
| 24 Wochen | N / Mittelwert¹ / SE | | | N / Mittelwert¹ / SE | | | |
| männlich | 58 | 0,60 | 0,295 | 52 | -0,10 | 0,305 | 0,70 (0,402) [-0,34;1,75] |
| weiblich | 32 | -0,42 | 0,389 | 38 | -1,02 | 0,359 | 0,60 (0,507) [-0,71;1,92] |
| Interaktions- test² | p=0,8761 | | | | | | |

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ¹adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg im Vergleich zum Ausgangswert; ²Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell

Auf Basis der Studie D1680L00006 zeigte sich kein Hinweis (p=0,8761) auf eine Modifikation des Behandlungseffektes in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe durch den Faktor Geschlecht im Hinblick auf eine Veränderung des Körpergewichts.

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-53: 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 (%) |
|---|----|--|---|---|
| D1680L00006 | | | | |
| 24 Wochen | | | | |
| Alter <65 Jahre | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 67 | 41 (61,2) | 2 (3,0) | 1 (1,5) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 66 | 41 (62,1) | 4 (6,1) | 1 (1,5) |
| OR [95%-KI] | | 0,96 [0,48;1,93] | 0,48 [0,08;2,70] | 0,98 [0,06;16,08] |
| Alter ≥65 Jahre | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 23 | 17 (73,9) | 1 (4,3) | 0 (0,0) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 24 | 19 (79,2) | 2 (8,3) | 0 (0,0) |
| OR [95%-KI] | | 0,75 [0,19;2,89] | 0,50 [0,04;5,92] | nicht berechenbar |
| Interaktionstest* | | I ² =0%, p=0,74 | I ² =0%, p=0,98 | nicht berechenbar |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Die Interaktionstests zeigten keine Hinweise auf eine Effektmodifikation für den Faktor Alter im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-54: 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 (%) |
|---|----|--|---|---|
| D1680L00006 | | | | |
| 24 Wochen | | | | |
| männlich | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 58 | 40 (69,0) | 3 (5,2) | 0 (0,0) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 52 | 38 (73,1) | 4 (7,7) | 1 (1,9) |
| OR [95%-KI] | | 0,82 [0,36;1,87] | 0,65 [0,14;3,07] | 0,29 [0,01;7,36] |
| weiblich | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 32 | 18 (56,3) | 0 (0,0) | 1 (3,1) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 38 | 22 (57,9) | 2 (5,3) | 0 (0,0) |
| OR [95%-KI] | | 0,94 [0,36;2,42] | 0,22 [0,01;4,85] | 3,67 [0,14;93,16] |
| Interaktionstest* | | I ² =0%; p=0,84 | I ² =0%; p=0,54 | I ² =14,9%; p=0,28 |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht in Bezug auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

4.3.1.3.2.11 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Alter

| Studie | N | Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%) |
|---|----|--|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| Alter <65 Jahre | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 67 | 0 (0,0) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 66 | 1 (1,5) |
| OR [95%-KI] | | 0,32 [0,01;8,08] |
| Alter ≥65 Jahre | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 23 | 1 (4,3) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 24 | 2 (8,3) |
| OR [95%-KI] | | 0,50 [0,04;5,92] |
| Interaktionstest* | | I ² =0%; p=0,83 |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Der Interaktionstest zeigte keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter der Patienten in Bezug auf kardiale Ereignisse.

4.3.1.3.2.12 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel stratifiziert nach dem Geschlecht

| Studie | N | Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%) |
|---|----|--|
| D1680L00006 | | |
| Nach 24 Wochen | | |
| männlich | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 58 | 0 (0,0) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 52 | 3 (5,8) |
| OR [95%-KI] | | 0,12 [0,01;2,40] |
| weiblich | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 32 | 1 (3,1) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 38 | 0 (0,0) |
| OR [95%-KI] | | 3,67 [0,14;93,16] |
| Interaktionstest* | | I ² =56,7%; p=0,13 |

*eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Es ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen ergibt sich jedoch aus der Interaktion kein Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Populationsergebnisse.

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.

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle** (HbA1c) ergab sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -0,69% [-0,92;-0,45]). Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Die unterstützende Wirksamkeitsmessung (Anteil von Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Blutzuckerkontrolle abgebrochen haben) zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,24;2,80]). Für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ergaben sich hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Alter und Geschlecht keine Hinweise auf Effektmodifikation, beide Interaktionstests zeigten p-Werte >0,2.

Die Resultate bzgl. des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden zur Interpretation des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien herangezogen.

Bezüglich der Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (patientenberichtet und durch Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL bestätigt) gab es nach 24 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (patientenberichtet: OR [95%-KI]: 1,75 [0,61;5,04], bestätigt: 5,11 [0,24;108,01]).

Bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ($p=0,12$), jedoch gab es in keiner der beiden Subgruppen einen Behandlungsunterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen. Daher ändert sich das Ergebnis bezüglich der patientenberichteten Hypoglykämien anhand der Gesamtpopulation nicht.

Beim kombinierten Endpunkt Erreichen des HbA1c-Zielwerts ($<6,5\%$ / $<7\%$) ohne Auftreten von Hypoglykämien ergab sich folgendes Ergebnis: In der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten einen HbA1c-Wert unter 6,5%, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist (OR [95%-KI]: 18,44 [1,05;324,56]). Wird glykämische Kontrolle als HbA1c $<7\%$, ohne Auftreten von Hypoglykämien definiert, gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 6,36 [1,96;20,63]).

Hinweise auf Effektmodifikationen durch Alter und Geschlecht ergaben sich nicht für die gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien.

Bezüglich der **Gewichtsveränderung** wurden keine signifikanten Unterschiede zugunsten einer Behandlungsoption beobachtet (MWD [95%-KI]: 0,64 kg [0,00;1,27]). Die Analyse mit dem Repeated-Measures-Modell bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Für die Gewichtsveränderung zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und Geschlecht., beide Interaktionstests ergaben p-Werte $>0,2$.

Im Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo unterschieden sich die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,91 [0,49;1,68], die **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,48 [0,12;1,99] **und die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 1,00 [0,06;16,24]) nicht statistisch signifikant.

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch Alter und Geschlecht für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Beim Auftreten von **kardialen Ereignissen** ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,33 [0,03;3,19]).

Bezüglich des Faktors Alter zeigte sich für kardiale Ereignisse kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Faktor Geschlecht ergaben sich Hinweise auf eine

Effektmodifikation ($p=0,13$). Die Anzahl der Ereignisse ist jedoch sehr klein, sodass die Interaktion keinen Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Populationsergebnisse hatte.

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*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

| Studienbezeichnung | Zulassungsstudie (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|-----------------------------|----------------------------|--|--------------|--|
| D1680L00006 (CV181117) | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Vorbehandlung (Metformin und ein Sulfonylharnstoff in der jeweils maximalen verträglichen Dosis) +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |
| D1680C00003 (SAVOR-TIMI 53) | nein | laufend | 4 Jahre | Vorbehandlung +Saxagliptin (2,5 und 5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |
| CV181142 | nein | laufend | 6 Wochen | Vorbehandlung +Saxagliptin (5 mg/Tag) Vorbehandlung +Placebo |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 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 4-57 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Bibliographische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da trotz einer umfassenden bibliographischen Literaturrecherche zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Humaninsulin keine adäquate Evidenz erbracht werden konnte, wurde die Suchstrategie auf Humaninsulin-Monotherapie und Insulinanaloga+Metformin ausgeweitet. Insulinanaloga werden von den deutschen Diabetes-Leitlinien neben Humaninsulin als Möglichkeit einer flexibleren, individuellen Blutzuckereinstellung empfohlen, obwohl ein zusätzlicher Nutzen gegenüber Humaninsulin nicht belegt werden konnte (IQWiG, 2005; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Auf eine zusätzliche Erweiterung der Einschlusskriterien auf inhalierbares Humaninsulin wurde verzichtet, da das entsprechende Produkt seit 2007 weltweit vom Markt genommen wurde.

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 24.01.2013 nach randomisierten, kontrollierten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Insulin erzielte insgesamt 4216 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=1266) wurden die verbleibenden 2950 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 2931 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 19 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 16 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-B, Tabelle 4-109). Ausschlussgründe waren: falsche Intervention, falsche Vergleichstherapie, keine relevanten Endpunkte, zu geringe Studiendauer.

Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie drei relevante Publikationen (Calle-Pascual et al., 1995; Malone et al., 2003; Kvapil et al., 2006).

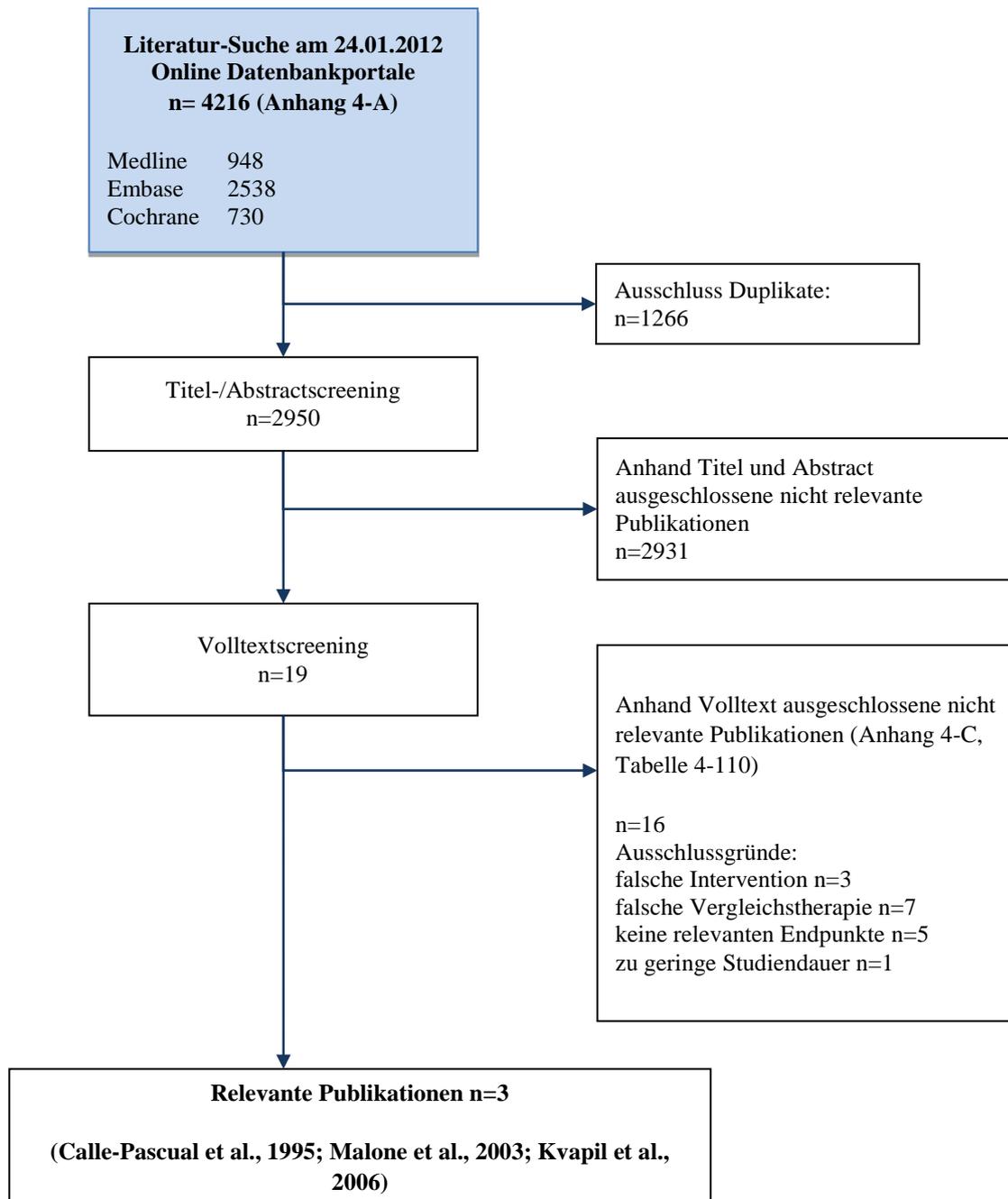


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bibliographische Literaturrecherche zur alternativen Vergleichstherapie

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 04.10.2012 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 994 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 2 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen beide den gesetzten Anforderungen (Anhang 4-B, Tabelle 4-111).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche zwei relevante Publikationen. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von (Hermansen et al., 2007; Owens et al., 2011).

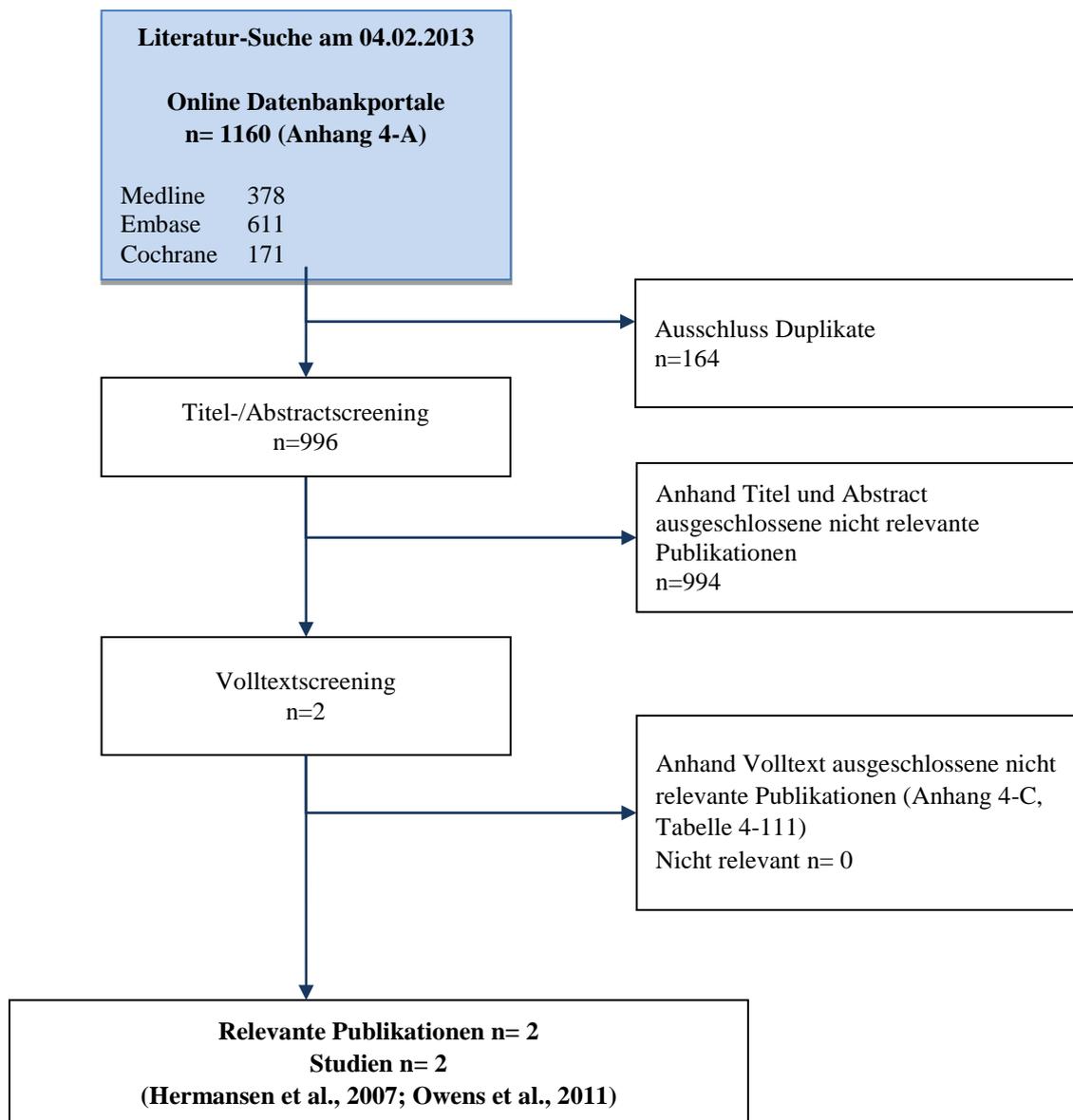


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der alternativen Vergleichstherapie

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die für indirekte Vergleiche verwendeten Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Von den Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt keine die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Indirekter Vergleich mit DPP-4-Inhibitoren

Tabelle 4-59: 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) |
|--|--|---|---|
| Owens 2011 | clinicaltrials.gov [NCT00602472] (ClinicalTrials.gov, 2013d) | nein | ja |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. | | | |

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-60: 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 | | | | | | |
| placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| D1680L000 06 (CV181117) | ja | ja | nein | ja (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010) | ja [NCT01128153] (ClinicalTrials.gov, 2013c) | nein |
| placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Calle-Pascual | nein | nein | ja | nein | nein | ja (Calle-Pascual et al., 1995) |
| Kvapil | nein | nein | ja | nein | nein | ja (Kvapil et al., 2006) |
| Malone | nein | nein | ja | nein | nein | ja (Malone et al., 2003) |
| placebokontrolliert, alternative Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Hermansen | nein | nein | ja | nein | nein | ja (Hermansen et al., 2007) |
| Owens | nein | nein | ja | nein | ja clinicaltrials.gov [NCT00602472] (ClinicalTrials.gov, 2013d) | ja (Owens et al., 2011) |
| 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.

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

Tabelle 4-61: 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 |
|---|--|--|---|--|--------------------------------------|--|
| D1680L00006 | RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstoffther apie haben (HbA _{1c} - Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite) | Sulfonylharnstoff +Metformin+Saxagli plin (5 mg) (n=129) Sulfonylharnstoff +Metformin+Placebo (n=128) | Screening Periode: 2 Wochen vor Randomisierung Behandlung: 24 Wochen | International 06/2010 – 06/2011 | Primäres Ziel: Veränderung des HbA _{1c} (ausgehend vom Ausgangswert) Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Gewichtsveränd- erung Unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | |
| Calle-Pascual 1995 | vergleichende, offene parallele Studie | Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden kann | Insulin-Zn 0,3 IE/kg (n=12) Metformin 850 mg/Tag +Sulfonylharnstoff (n=12) Acarbose 3x100 mg/Tag +Sulfonylharnstoff (n=12) | Behandlung: 4 Monate | k. A. | Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Änderung des Körpergewichtes unerwünschte |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|--|---|--------------------------------------|---|
| | <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | |
| | | | | | | Ereignisse Hypoglykämien |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs.Insulin+Metformin | | | | | | |
| Kvapil 2006 | randomisierte, multinationale Parallelstudie, offenes Label | Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann | BIAsp 30 Mono (n=107) BIAsp 30 +Metformin (n=108) Glibenclamid +Metformin (n=114) | Behandlung 16 Wochen | k. A. | Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien |
| Malone 2003 | randomisierte, multinationale Parallelstudie mit offenem Label | Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einem OAD in Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann | Insulin Lispro Mix +Metformin (n=296) Glibenclamid +Metformin (n=301) | Run-in Phase: 2 Wochen Behandlung: 16 Wochen | k. A. | Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Monat 4 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Änderung des Körpergewichtes unerwünschte |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|--|--|------------------------------------|---|
| | <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | Ereignisse Hypoglykämien |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multinational | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit Glimепирid allein oder in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. | Sitagliptin 100 mg +Glimепирid ±Metformin (n=222) Glimепирid±Metformin+Placebo (n=219) | ggf. Dosistitration von Glimепирid bis zu 4 Wochen und Dosisstabilisierung bis zu 10 Wochen Placebo Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen | International 04/2005 - 01/2007 | Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Änderung des Körpergewichtes unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien |
| Owens et al. 2011 | RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. | Linagliptin 5 mg +Sulfonylharnstoff+Metformin (n=792) Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo (n=263) | Placebo Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen | International 02/2008 - 05/2009 | Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sowie weitere Endpunkte: Änderung im Körpergewicht unerwünschte |

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 |
|---------------|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | Ereignisse Hypoglykämien |

RCT: randomisierte kontrollierte Studie, IE: Internationale Einheiten; BIAsp: Biphasic Insulin Aspart, Zn: Zink, k. A.: keine Angabe, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Interventionen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | ggf. weitere Spalten mit Behandlungskarakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|-------------|--|---|----------|---|
| D1680L00006 | Sulfonylharnstoff +Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (IR) +Saxagliptin 5 mg oral tägl. | Sulfonylharnstoff +Metformin mit verlängerter Wirkstofffreigabe (XR) oder sofortiger Wirkstofffreigabe (IR) +Placebo oral tägl. | - | <p>Während der Screening Periode (Visite 1 bis Visite 3) erhält jeder Patient eine stabile Dosis von Metformin (XR oder IR) (minimale Dosis: 1500mg)+Sulfonylharnstoff (minimale Dosis: $\geq 50\%$ der maximalen empfohlenen Dosis) (seit mindestens 8 Wochen vor der ersten Visite)</p> <p>Randomisierung bei Visite 3: Saxagliptin (5 mg täglich oral)+Metformin+Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie bei der ersten Visite) versus Placebo (täglich oral)+Metformin+Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie bei der ersten Visite)</p> <p>Nach Randomisierung (Visite 3) wird entweder eine 5mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu</p> |

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungskarakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---|---|--|---|
| | | | | Metformin und Sulfonylharnstoff verabreicht Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen. |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | |
| Calle-Pascual 1995 | Insulin-Zn 0,3 IE/kg einmal täglich | Metformin 850 mg/Tag einmal täglich+Sulfonylharnstoff | Acarbose dreimal 100 mg/Tag+Sulfonylharnstoff | Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoff in der maximalen Dosierung über mindestens sechs Monate |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | |
| Kvapil 2006 | BIAsp 30 Anfangsdosis: 0,3 U/kg täglich, verteilt auf zweimal täglich Hochtitrierung alle 1-7 Tage in Schritten von 2-4 U pro Injektion | BIAsp 30 Anfangsdosis: 0,2 U/kg täglich, verteilt auf zweimal täglich Hochtitrierung alle 1-7 Tage in Schritten von 2-4 U pro Injektion + Metformin ca. 1660 mg (500- 3000 mg) pro Tag | Glibenclamid Anfangsdosis. 1,75 mg einmal täglich Hochtitrierung alle 3-7 Tage in 1,75 mg Schritten bis zu einen Maximum von 10,5 mg + Metformin ca. 1660 mg (500- 3000 mg) pro Tag | Vorbehandlung mit Metformin mindestens 850 mg pro Tag für mindestens einen Monat |
| Malone 2003 | Insulin Lispro Mix (25% Insulin Lispro und 75% NPL): Dosistrierung, um Nüchtern- Blutzuckerspiegel von <7 mmol/l und 2 Std-Werte nach dem Essen von <10 mmol/l zu erreichen, ohne die | Glibenclamid Dosis angepasst an Nüchtern- Blutzuckerspiegel von <7 mmol/l + Metformin Dosierung 1500 - 2550 mg/Tag | | Vorbehandlung mit Metformin oder Sulfonylharnstoff der 2. Generation für mindestens 3 Monate Run-in Phase für 2 Wochen mit Glibenclamid oder Metformin |

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|---|--|----------|--|
| | Hypoglykämiefrequenz zu erhöhen + Metformin Dosierung 1500 - 2550 mg/Tag | | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | |
| Hermansen 2007 | Sitagliptin 100 mg einmal täglich oral+ Glimepirid ≥ 4 - ≤ 8 mg/Tag \pm Metformin ≥ 1500 - 3000 mg/Tag | Placebo einmal täglich oral+ Glimepirid ≥ 4 - ≤ 8 mg/Tag \pm Metformin ≥ 1500 - 3000 mg/Tag | - | zweiwöchige Placebo Run-in Phase für Patienten, die bereits mindestens 10 Wochen eine stabile Dosis Glimepirid+Metformin einnahmen und einen HbA1c von $\geq 7,5$ - $\leq 10,5\%$ hatten; davor Dosis-Titrations-Phase von bis zu 4 Wochen und Dosis-stabilisierungs-Phase von bis zu 10 Wochen für die anderen Patienten |
| Owens 2011 | Linagliptin 5 mg einmal täglich oral+ Sulfonylharnstoff+ Metformin | Placebo einmal täglich oral+ Sulfonylharnstoff+ Metformin | - | zweiwöchige Placebo Run-in Phase |

IE: Internationale Einheiten; BIAsp: Biphasic Insulin Aspart; NPL: Neutrales Protamin Lispro, XR: extended release, IR: immediate release, Zn: Zink

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

| Studie Gruppe | N | Alter Mittelwert(SD) | Geschlecht w / m (%) | BMI (kg/m ²) Mittelwert(SD) | Gewicht (kg) Mittelwert(SD) |
|---|-----|-------------------------|-------------------------|--|--------------------------------|
| D1680L00006 - Zielpopulation | | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | 90 | 58,16 (9,75) | 35,6/64,4 | 29,90 (5,62) | 84,86 (21,70) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | 90 | 57,62(10,52) | 42,2/57,8 | 29,77 (4,87) | 83,63(18,67) |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | |
| Calle-Pascual 1995 | | | | | |
| Insulin-Zn | 12 | 67,8 (8,9) | 50,0/50,0 | 26,1 (3,4) | 64,5 (11,5) |
| Metformin+Sulfonylharnstoff | 12 | k. A. | 50,0/50,0 | 27,8 (2,8) | 73,9 (8,4) |
| Acarbose+Sulfonylharnstoff ^{oo} | 12 | 64,3 (12,6) | 50,0/50,0 | 29,1 (5,7) | 75,2 (15,3) |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | |
| Kvapil 2006 | | | | | |
| Insulin* ^{oo} | 107 | 55,2 (10,3) | 53,3/46,7 | 30,9 (4,5) | 87,3 (16,5) |
| Insulin*+Metformin | 108 | 56,4 (9,0) | 50,9/49,1 | 30,4 (4,0) | 85,1 (15,1) |
| Glibenclamid+Metformin | 114 | 58,1 (8,8) | 54,4/45,6 | 30,5 (4,4) | 84,0 (13,4) |
| Malone 2003 | | | | | |
| Insulin**+Metformin | 296 | 58,0 (8,8) | 43/57 | 29,8 (4,4) | 83,0 (15,2) |
| Glibenclamid+Metformin | 301 | 59,0 (9,3) | 51/49 | 29,6 (4,5) | 81,7 (15,7) |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | | | |
| Glimepirid+Sitagliptin±Metformin ^{oo} | 222 | 56,6 (9,6) | 47,3/52,7 | 31,2 (6,3) | 86,5 (21,1) |
| Glimepirid+Sitagliptin ^{o oo} | 106 | 54,4 (10,3) | 47,2/52,8 | 31,0 (6,7) | 85,8 (22,5) |
| Glimepirid+Sitagliptin+Metformin ^o | 116 | 56,6 (8,8) | 47,4/52,6 | 31,3 (5,9) | 87,2 (19,7) |
| Glimepirid±Metformin+Placebo ^{oo} | 219 | 56,5 (9,6) | 46,6/53,4 | 30,7 (6,3) | 85,9 (21,8) |
| Glimepirid+Placebo ^{o oo} | 106 | 55,2 (10,2) | 45,3/54,7 | 30,7 (6,4) | 85,1 (22,6) |
| Glimepirid+Metformin+Placebo ^o | 113 | 57,7 (8,9) | 47,8/52,2 | 30,7 (6,2) | 86,7 (21,1) |
| Owens et al. 2011 | | | | | |
| Sulfonylharnstoff +Metformin +Linagliptin | 792 | 58,3 (9,9) | 53,2/46,8 | 28,4 (4,8) | 76,5 (16,8) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | 263 | 57,6 (9,7) | 51,7/48,3 | 28,2 (4,5) | 76,8 (16,8) |

SD: Standardabweichung * BIAsp ** Insulin lispro mixture (25% Insulin lispro und 75% NPL)

BIAsp: Biphasic Insulin Aspart; NPL: Neutrales Protamin Lispro

^o jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe ^{oo}Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

| Studie Gruppe | N | Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD) |
|------------------------------|----|---------------------------------------|--|
| D1680L00006 - Zielpopulation | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin | 90 | 8,4 (0,9) | n.b. |

| Studie Gruppe | N | Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD) |
|---|-----|---------------------------------------|---|
| +Saxagliptin | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | 90 | 8,2 (0,9) | n.b. |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | |
| Calle-Pascual 1995 | | | |
| Insulin-Zn | 12 | 9,1 (1,6) | k. A. |
| Metformin+Sulfonylharnstoff | 12 | 9,2 (1,6) | k. A. |
| Acarbose+Sulfonylharnstoff ^{oo} | 12 | 9,5 (2,4) | k. A. |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | |
| Kvapil 2006 | | | |
| Insulin* ^{oo} | 107 | 9,6 (1,5) | 8,2 (7,1) |
| Insulin*+Metformin | 108 | 9,3 (1,3) | 6,7 (5,7) |
| Glibenclamid+Metformin | 114 | 9,4 (1,4) | 8,1 (6,2) |
| Malone 2003 | | | |
| Metformin+Insulin | 296 | 9,17 (1,50) | 8,0 (5,8) |
| Glibenclamid+Metformin | 301 | 9,27 (1,55) | 7,4 (5,4) |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | |
| Glimepirid+Sitagliptin±Metformin ^{oo} | 222 | 8,34 (0,76) | 8,3 (5,5) |
| Glimepirid+Sitagliptin ^{o oo} | 106 | 8,42 (0,79) | 7,2 (5,0) |
| Glimepirid+Sitagliptin+Metformin ^o | 116 | 8,27 (0,73) | 9,3 (5,7) |
| Glimepirid±Metformin+Placebo ^{oo} | 219 | 8,34 (0,74) | 9,3 (6,3) |
| Glimepirid+Placebo ^{o oo} | 106 | 8,43 (0,80) | 8,0 (6,5) |
| Glimepirid+Metformin+Placebo ^o | 113 | 8,26 (0,68) | 10,6 (6,8) |
| Owens et al. 2011 | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Linagliptin | 792 | 8,15 (0,03) | <1 Jahr: 3,1%, >1-5 Jahre: 23,8%, >5 Jahre: 73,1% |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 263 | 8,14 (0,05) | <1 Jahr: 1,9%, >1-5 Jahre: 24,4%, >5 Jahre: 73,3% |

SD: Standardabweichung; n.b. nicht berechenbar; k. A. keine Angabe ^o jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe
^{oo}Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für direkte und indirekte Vergleiche

| Studie Gruppe | N | Anzahl der Studienabbrecher n (%) | Patienten mit Notfallmedikation |
|---|----|---|------------------------------------|
| D1680L00006 - Zielpopulation | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | 90 | 11 (12,2) | n.b. |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+ Placebo | 90 | 9 (10,0) | n.b. |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | |

| Studie Gruppe | N | Anzahl der Studienabbrecher n (%) | Patienten mit Notfallmedikation |
|---|-----|---|------------------------------------|
| Calle-Pascual 1995 | | | |
| Insulin-Zn | 12 | 0 (0) | n.b |
| Metformin+Sulfonylharnstoff | 12 | 0 (0) | n.b |
| Acarbose+Sulfonylharnstoff ^{oo} | 12 | 0 (0) | n.b |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | |
| Kvapil 2006 | | | |
| Insulin* ^{oo} | 107 | 2 (1,87) | n.b |
| Insulin*+Metformin | 108 | 3 (2,78) | n.b |
| Glibenclamid+Metformin | 114 | 5 (4,39) | n.b |
| Malone 2003 | | | |
| Metformin+Insulin | 296 | 25 (8,4) | n.b |
| Glibenclamid+Metformin | 301 | 29 (9,6) | n.b |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | |
| Glimepirid+Sitagliptin±Metformin ^{oo} | 222 | 37 (16,67) | 11,3%, n=25 |
| Glimepirid+Sitagliptin ^{o oo} | 106 | 23 (21,70) | k. A. |
| Glimepirid+Sitagliptin+Metformin ^o | 116 | 14 (12,07) | k. A. |
| Glimepirid±Metformin+Placebo ^{oo} | 219 | 40 (18,26) | 24,7%, n=54 |
| Glimepirid+Placebo ^{o oo} | 106 | 19 (17,92) | k. A. |
| Glimepirid+Metformin+Placebo ^o | 113 | 21 (18,58) | k. A. |
| Owens et al. 2011 | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Linagliptin | 792 | 58 (7,32) | 5,4% |
| Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo | 263 | 21 (7,98) | 13,0% |

SD: Standardabweichung; n.b. nicht berechenbar; k. A. keine Angabe; Zn: Zink ^o jeweils Teilpopulation der vorhergehenden Behandlungsgruppe ^{oo}Diese Behandlungsgruppen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant

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

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie D1680L00006 wurden erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Gabe von Metformin und Sulfonylharnstofftherapie haben. Der HbA1c-Wert lag beim ersten Besuch $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind ähnlich. Das mittlere Alter betrug in den Behandlungsgruppen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin bzw. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo 58,16 Jahre bzw. 57,62 Jahre. Der Anteil der Frauen lag bei 35,6% bzw. 42,2%. Auch für die mittleren BMI-Werte (29,9 kg/m² und 29,77 kg/m²), das mittlere Gewicht (84,86 kg und 83,63 kg) und den HbA1c-Wert (8,4% und 8,2%) konnten keine wesentlichen Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch der Anteil der Studienabbrecher war in der Saxagliptin-Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (12,2% bzw. 10,0%).

Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin:

In die Studie von Calle-Pascual 1995 wurden insgesamt 36 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker durch eine mindestens sechsmonatige Therapie mit Sulfonylharnstoff in der maximalen Dosierung nicht ausreichend kontrolliert war. In der viermonatigen Behandlungsdauer wurden drei Therapiemöglichkeiten verglichen. Eine Gruppe erhielt Insulin-Zn, eine Gruppe wurde mit Sulfonylharnstoff+Metformin und die dritte Gruppe mit Acarbose+Sulfonylharnstoff behandelt. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 16.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind mit Ausnahme des Ausgangsgewicht/BMI ähnlich. Das Gewicht in der Insulin-Behandlungsgruppe lag im Mittel bei 64,5 kg, wobei es in der Metformin+Insulin im Mittel bei 75 kg lag.

Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin:

Die Studie von Kvapil et al. 2006 ist eine multinationale, randomisierte Parallelstudie mit offenem Studiendesign, in die erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, deren Blutzucker unter Therapie mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war. Die Dauer der Studie war 16 Wochen, während denen drei Therapiemöglichkeiten miteinander verglichen wurden. Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich biphasisches Insulin Aspart 30 in Monotherapie, die zweite Gruppe biphasisches Insulin Aspart 30 zusammen mit Metformin und die dritte Gruppe Glibenclamid+Metformin. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 16.

In dieser Studie waren die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich, so lag das mittlere Alter zwischen 55,2 und 58,1 Jahren, das Gewicht zwischen 84,0 und 87,3kg und der Baseline HbA1c-Wert zwischen 9,3 und 9,6%.

In die multinationale, randomisierte Parallelstudie mit offenem Design von Malone et al. 2003 wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Monotherapie mit einem OAD nicht ausreichend kontrolliert war. In einer 16-wöchigen Behandlungsdauer wurde die glykämische Kontrolle unter einer Behandlung mit Insulin Lispro Mix+Metformin mit der unter Behandlung mit Glibenclamid+Metformin verglichen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 16.

Auch in dieser Studie gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die eingeschlossenen

Patienten waren im Mittel 58 bzw. 59 Jahre alt, hatten ein mittleres Gewicht von 81,7 bis 83,0 kg und einen Baseline-Wert von 9,17 bzw. 9,27%.

Durch die Vergleichbarkeit des Studiendesign und der eingeschlossenen Patientenpopulation können die Studien Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 bei passender Operationalisierung der Endpunkte in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Unterschiede von den Publikation Calle-Pascual et al. 1995 , Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 zur Studie D1680L00006 gab es bezüglich des Studiendesign (verblindet versus offenen und Studiendauer (16 versus 24 Wochen). Zu beachten ist auch der Unterschied in den Baseline-HbA1c-Wert zwischen den Publikation und der Studie D1680L00006. Bei den Publikation lag dieser zwischen 9,1 - 9,7% und in Studie D1680L00006 lag der HbA1c-Ausgangswert zwischen 8,2 und 8,4%.

Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor

Die Studie von Hermansen et al. 2007 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie, in der erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$) unter Glimepirid-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert war, untersucht wurden. In der 24-wöchigen Behandlungsdauer wurde Sitagliptin vs. Placebo zusätzlich zur Therapie mit Glimepirid+Metformin verglichen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen waren ähnlich

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelstudie von Owens et al. 2011 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 80 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzucker mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie verglich während einer 24-wöchigen Behandlungsdauer Linagliptin vs. Placebo zusätzlich zur Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24. Auch in dieser Studie waren die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich.

Beide Studien sind sowohl in ihrem Studiendesign, Studienpopulation und Studiendauer vergleichbar, daher können die beiden Studien bei gleicher Operationalisierung der Endpunkte zusammengefasst werden.

Bedeutsame Unterschiede zwischen der Studie D1680L00006 und den Publikation Hermansen et al. 2001 und Owens et al. 2011 in Bezug auf Studiendauer, Population und Studiendesign gibt es nicht.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-66: 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 | | | |
| D1680L00006 | siehe 4.3.1.2.2 | | | | | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | nein | nein | nein | nein | unklar* | nein | hoch |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | ja | ja | nein | nein | unklar* | nein | hoch |
| Malone et al. 2003 | ja | ja | nein | nein | unklar* | nein | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | | |
| Hermansen 2007 | ja | ja | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |
| Owens 2011 | ja | ja | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle zu beurteilenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft werden kann, da die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar alle mit Ausnahme von Calle-Pascual et al. 1995 randomisiert durchgeführt wurden, jedoch nicht verblindet gewesen sind.

Für die Studien zu den DPP-4-Inhibitoren erfolgte die Gruppenzuteilung jeweils verdeckt, sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet (doppelblind) und es gab auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Für alle Studien war eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht abschließend zu beurteilen (auszuschließen), da keine Studienberichte vorlagen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich aber nicht.

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 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Hypoglykämien | Gewichtsveränderung | Unerwünschte Ereignisse | Folgekomplikationen | Gesamtmortalität |
|---|---------------|---------------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| D1680L00006 | ja | ja | ja | nein | nein |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | ja | ja | nein | nein | nein |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | ja | ja | nein | nein | nein |
| Malone et al. 2003 | ja | ja | nein | nein | nein |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | ja | ja | ja | nein | nein |
| Owens et al. 2011 | ja | ja | ja | nein | nein |

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Hyperosmolare Komata | Stationäre Behandlungen | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Therapiezufriedenheit | Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) |
|---|----------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| D1680L00006 | nein | nein | nein | nein | ja |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | nein | nein | nein | nein | ja |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | nein | nein | nein | nein | ja |
| Malone et al. 2003 | nein | nein | nein | nein | ja |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | nein | nein | nein | nein | ja |
| Owens et al. 2011 | nein | nein | nein | nein | ja |

Im Folgenden soll der indirekte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin bzw. Metformin+Insulin) und den alternativen Vergleichstherapien (Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor) dargestellt werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Insulin wird ein indirekter Vergleich nach 16 (Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003) bzw. 24 Wochen (D1680L00006) durchgeführt. Zusätzlich wird ein indirekter Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin durchgeführt (Calle-Pascual et al. 1995 und D1680L00006).

Für die alternative Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor wird ein indirekter Vergleich nach 24 Wochen durchgeführt. Dafür wurden eine Studie von Hermansen et al. 2007 und eine Studie von Owens et al. 2011 identifiziert. Beide Studien sollen mit den verschiedenen DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin und Linagliptin) gepoolt werden.

4.3.2.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – indirekte Vergleiche aus RCT

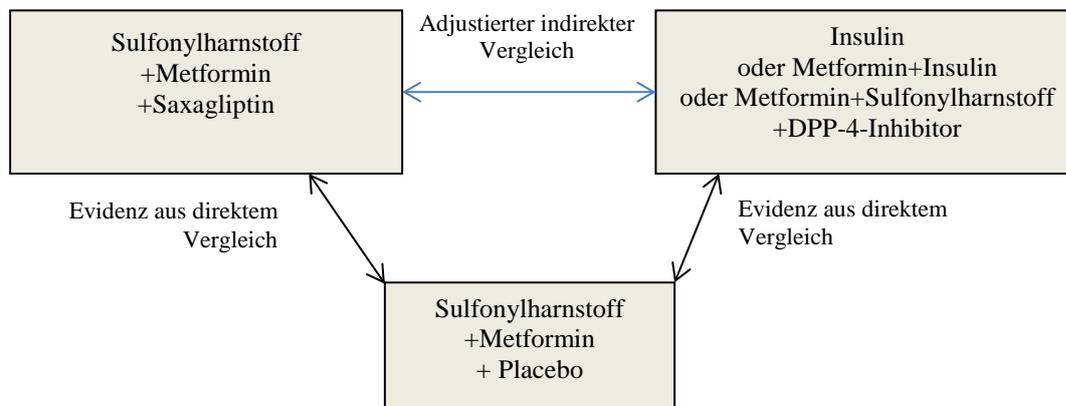
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen | Sulfonylharnstoff f+ Metformin+ Saxagliptin | Sulfonylharnstoff f+ Metformin+ Placebo | Insulin | Insulin+ Metformin | Metformin+ Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor |
|----------------|--|---|---|---------|--------------------|--|
| 1 | D1680L00006 | • | • | | | |
| 1 | Calle-Pascual et al. 1995 | | • | • | | |
| 2 | Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003 | | • • | | • • | |
| 2 | Hermansen et al. 2007 Owens et al. 2011 | | • • | | | • • |

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 4-70: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | |
| Kvapil et al. 2006 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen |
| Malone et al. 2003 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 16 Wochen |
| Studien für den indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor | |
| Hermansen et al. 2007 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 24 Wochen |
| Owens et al. 2011 | Änderung des absoluten HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 24 Wochen |

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 | | | | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | hoch | nein | nein** | unklar* | ja | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Malone et al. 2003 | hoch | nein | unklar* | unklar* | nein | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | niedrig | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |
| Owens et al. 2011 | niedrig | ja | ja | unklar * | nein | niedrig |

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); ** geringe Fallzahl

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) für alle Studien mit Insulintherapie als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nur mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation wie auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) für beide Studien mit DPP-4-Inhibitor-Therapie als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

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 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel: Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | | Komparator: Sulfonylharnstoff+Metformin | | | Vergleichstherapie: | | | Gruppen- unterschied % Mittelwert (SE) [95%-KI] | | | |
|---|---|--|--|---|-----|--|--|--|-----|--|--|--|--|
| | N | Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD) | End- wert % Mittel- wert (SE/SD) | Ver- änder- ung % Mittel- wert ^o (SE) | N | Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD) | End- wert % Mittel- wert (SE/SD) | Ver- änder- ung % Mittel- wert ^o (SE/SD) | N | | Aus- gangs- wert % Mittel- wert (SE/SD) | End- wert % Mittel- wert (SE/SD) | Ver- änder- ung % Mittel- wert ^o (SE/SD) |
| D1680L00006 | | | | | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | 90 | 8,41 (0,094 ^a) | 7,68 (0,110 ^a) | -0,70 (0,084 ^a) | 89 | 8,14 (0,091 ^a) | 8,15 (0,118 ^a) | -0,02 (0,085 ^a) | | | | | -0,69 (0,120) [-0,92;-0,45] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | | | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | | | | | 12 | 9,2 (1,6 ^b) | 7,5 (1,4 ^b) | -1,7 (0,1119 ^a)* | 12 | 9,1 (1,6 ^b) | 7,3 (0,6 ^b) | -1,8 (0,11425 ^a)* | -0,10 (0,1599) [-0,41;0,21]^ |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs- Metformin+Insulin | | | | | | | | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | | | | | 114 | 9,4 (1,4 ^a) | n.b. | -1,7 (1,4 ^a)* | 108 | 9,3 (1,3 ^a) | n.b. | -1,7 (1,3 ^a)* | 0 ^{oo} [-0,36;0,36] |
| Malone et al. 2003 | | | | | 301 | 9,27 (1,55 ^b) | 7,33 (1,14 ^b) | -1,98 (1,2 ^b) | 296 | 9,17 (1,50 ^b) | 7,29 (1,00 ^b) | -1,87 (1,35 ^b) | 0,11 (0,1071) [-0,10;0,32]^ |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | | | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | | | 105 | 8,26 (0,68) | | 0,30 [0,14;0,45] | 115 | 8,27 (0,73) | | -0,59 [-0,74;0,45] | -0,89(0,1082) [-1,10;-0,68] |
| Owens et al. | | | | | 262 | 8,14 | n.b. | -0,10 | 778 | 8,15 | n.b. | -0,72 (0,03 ^a) | -0,62 0.0583) |

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

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel: Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | Komparator: Sulfonylharnstoff+Metformin | Vergleichstherapie: | Gruppen- unterschied % Mittelwert (SE) [95%-KI] |
|--------|---|--|----------------------|--|
| 2011 | | (0,05 ^a) (0,05 ^a) | (0,03 ^a) | [-0,73;-0,51] |

^o adjustiert nach Ausgangswert; ^a Standardfehler (SE); ^b Standardabweichung (SD); n.b. nicht berichtet; größere Streuungsmaß der Vorher-Nachher-Messung, ^ eigene Berechnung ^{oo}in der Publikation nicht nach dem Ausgangswert adjustiert, dort ist die Gruppendifferenz: -0,2 (0,15) →daher eigene Schätzung/Berechnung

Sulfonylharnstoff+Metformin versus Insulin

In der Publikation von Calle-Pascual 1995, in der Humaninsulin mit Sulfonylharnstoff+Metformin verglichen wurde, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Sulfonylharnstoff+Metformin versus Metformin+Insulin:

In den anderen 2 Publikationen (Kvapil 2006 und Malone 2003), die Metformin+Sulfonylharnstoff mit Metformin+Insulin vergleichen, fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Die Studien von Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 wurden in eine Meta-Analyse eingeschlossen.

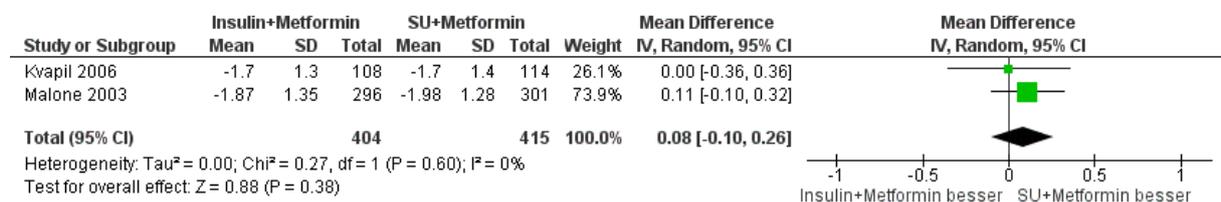


Abbildung 4: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Die Meta-Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied bei homogener Datenlage (I²=0%, p=0,60).

Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Sulfonylharnstoff+Metformin:

In der Studie von Hermansen et al. 2007 zeigt die Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor-Gruppe eine Senkung des HbA1c-Wertes um -0,59%, wobei es eine Zunahme von 0,3% in der Metformin+Sulfonylharnstoff-Gruppe gab. Dieser Behandlungsunterschied (MWD [95%-KI]: -0,89kg [-1,10;-0,68] ist statistisch signifikant.

In der Studie von Owens et al. 2011 ergab sich nach 24 Wochen bezüglich der HbA1c-Veränderung ein signifikanter Unterschied zugunsten der DPP-4-Inhibitor-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,62% [-0,73;-0,51]). Dort zeigte sich eine durchschnittliche Senkung des HbA1c-Wertes um -0,72% gegenüber -0,1% in der Sulfonylharnstoff+Metformin-Gruppe.

In der Meta-Analyse wurden Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 berücksichtigt. Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant stärkere Senkung des HbA1c in der Gruppe, die DPP-4-Inhibitoren erhielt. Hinweise auf Heterogenität ergaben sich nicht.

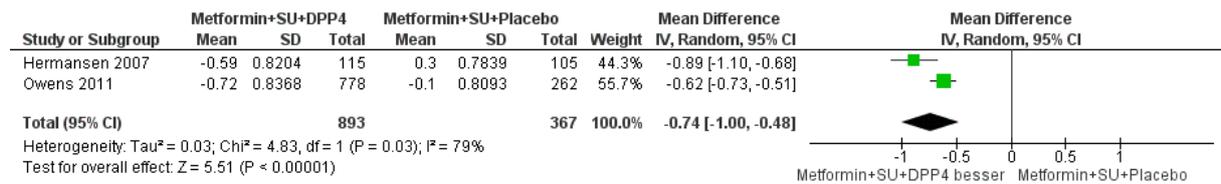


Abbildung 5: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigte eine signifikante Reduzierung des HbA1c-Wertes in der DPP-4-Inhibitor-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe bei einer heterogenen Datenlage. Die Einzelergebnisse der beiden Studien waren konsistent.

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.*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin:

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche

| MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) | MWD (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff) | MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin HbA1c% |
|--|--|---|
| -0,69 (0,120) | -0,10 (0,1599) ¹ | -0,59 [-0,98;-0,20] |
| | MWD (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff) | MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin HbA1c% |
| -0,69 (0,120) | -0,08 (0,0096) ² | -0,61 [-0,84;-0,37] |

MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ¹ Effektschätzer von Calle-Pascual et al. 1995 (nach 16 Wochen) ² Effektschätzer der Meta-Analyse von Kvapil et al. 2006 und Malone et al 2003 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin (D1680L00006 versus Calle-Pascual et al. 1995) ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin.

Der indirekte Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin (D1680L00006 versus Kvapil et al. 2006 bzw. Malone et al. 2003) lieferte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin -Gruppe.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-74: Ergebnisse für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - indirekte Vergleiche

| MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) | MWD (SE) des direkten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) | MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor HbA1c% |
|--|--|---|
| -0,69 (0,120) | -0,74 (0,1341) ¹ | 0,05 [-0,30;0,40] |
| -0,69 (0,120) | -0,89 (0,1082) ² | 0,20 [-0,12;0,52] |

¹ Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 (nach 24 Wochen);

² Effektschätzer von Hermansen et al. 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; SE: Standardfehler

Der indirekte Vergleich aus Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 zeigte kein signifikantes Ergebnis bezüglich der HbA1c-Senkung zwischen den Behandlungsgruppen (Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor/Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin (als Leitsubstanz)).

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 Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

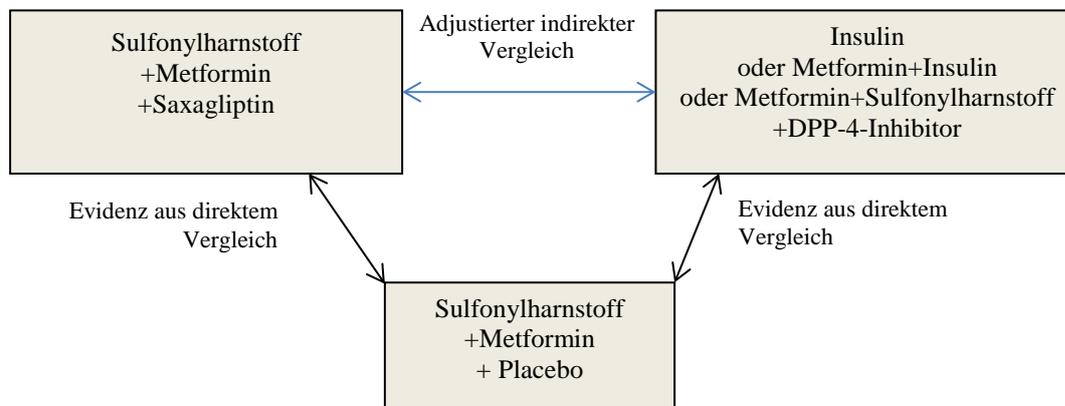
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

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

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen | Sulfonylharnstoff +Metformin +Saxagliptin | Sulfonylharnstoff +Metformin +Placebo | Insulin | Insulin+Metformin | Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor |
|----------------|--|---|---------------------------------------|---------|-------------------|---|
| 1 | D1680L00006 | • | • | | | |
| 1 | Calle-Pascual et al. 1995 | | • | • | | |
| 2 | Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003 | | • | | • | |
| 2 | Hermansen et al. 2007 Owens et al. 2011 | | • | | | • |

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 4-76: Operationalisierung von Hypoglykämien

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | Blutzuckerwert <60 mg/dl oder ein Symptom, das auf Hypoglykämie hinweist (patientenberichtete Hypoglykämien) |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | |
| Kvapil et al. 2006 | Patientenberichtete Hypoglykämien: symptomatisch Bestätigte Hypoglykämien: symptomatisch mit Blutzuckerwert <2,8 mmol/l oder eine asymptomatischer Blutzuckerwert |
| Malone et al. 2003 | Schwere Hypoglykämie: Patient konnte sich nicht selbst behandeln oder Blutzuckerwert <2.0 mmol/l |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | |
| Hermansen et al. 2007 | <u>Gesamt</u> : Durch den Patienten berichtete hypoglykämische Ereignisse (im Rahmen von den unerwünschten Ereignisse vom speziellen Interesse) <u>Schwer</u> : Vom Studienarzt als schwer eingeschätzt oder Ereignisse, die medizinische Hilfe erforderten |
| Owens et al. 2011 | <u>Gesamt</u> : Durch den Patienten berichtete hypoglykämische Ereignisse (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse) <u>Schwer</u> : Ereignisse, die die Hilfe einer anderen Person erforderten, um Kohlenhydrate oder Glukagon zu verabreichen oder andere wiederbelebende Maßnahmen einzuleiten |

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

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

Tabelle 4-77: 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 |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 | | | | | |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | hoch | nein | nein** | unklar* | nein | hoch |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Malone et al. 2003 | hoch | nein | unklar* | unklar* | nein | hoch |
| Studien für den indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | niedrig | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |
| Owens et al. 2011 | niedrig | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); ** geringe Fallzahl

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle Studien mit Insulintherapie wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Hypoglykämien als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in einer Studie kann eine Verzerrung verursachen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Hypoglykämien für beide Studien mit DPP-4-Therapie als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl Publikation wie auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Für die RCT, die einen DPP-4-Inhibitor eingeschlossen haben, sowie für alle Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine Studienberichte vor. Explizite Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

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 4-78: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel: Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Komparator: Sulfonylharnstoff +Metformin | | Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. alternative Vergleichstherapie | | Odds Ratio [95%-KI] |
|---|---|-----------|--|----------------------|--|----------------------|-------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | |
| D1680L00006 24 Wochen | | | | | | | |
| Patientenberichtete Hypoglykämien | 90 | 10 (11,1) | 90 | 6 (6,7) | | | 1,75 [0,61;5,04] [°] |
| Bestätigte Hypoglykämien | 90 | 2 (2,2) | 90 | 0 (0,0) | | | 5,11 [0,24;108,01] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 Patientenberichtete Hypoglykämien | | | 12 | 2 (16,6) | 12 | 1 (8,3) | 0,45 [0,04;5,81] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 Patientenberichtete Hypoglykämien | | | 114 | 23 (12,3) | 108 | 22 | 1,01 [0,53;1,95] |
| Bestätigte Hypoglykämien | | | 144 | 9 (7,9) | 108 | 10 | 1,19 [0,46;3,05] |
| Malone et al. 2003 Schwere bestätigte Hypoglykämien | | | 301 | 4 [°] (1,3) | 296 | 3 [°] (1,0) | 0,76 [0,17;3,43] [°] |

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

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel: Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | Komparator: Sulfonylharnstoff +Metformin | | Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. alternative Vergleichstherapie | | Odds Ratio [95%-KI] |
|---|---|-------|--|-----------|--|------------|------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | | | | | |
| gesamt | | | 113 | 1 (0,9) | 116 | 19 (16,4) | 2,80 [0,72;10,87] ° |
| schwer | | | 113 | 0 | 116 | 0 | nicht berechenbar |
| Owens et al. 2011 | | | | | | | |
| gesamt | | | 263 | 39 (14,8) | 792 | 180 (22,7) | 1,69 [1,16;2,47] |
| schwer | | | 263 | 13° (4,8) | 792 | 21° (2,7) | 0,52 [0,26;1,06]° |

° eigene Berechnung; KI: Konfidenzintervall

Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin:

Die Studie von Calle-Pascual et al. 1995 zeigt keinen signifikanten Unterschied bei der Gesamtzahl der Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Metformin+Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin:

In der Studie von Kvapil et al. 2006 ist die Gesamtzahl Hypoglykämien (bestätigt und patientenrelevant) ähnlich. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden.

In der Studie von Malone et al. 2003 ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zahl der schweren bestätigten Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung bezüglich der Berichterstattung der Hypoglykämien konnten diese nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Sulfonylharnstoff+Metformin:

In der Studie von Hermansen et al. 2007 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Studie von Owens et al. 2011 ereignete sich bei 22,7% der Patienten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe gegenüber 14,8% der Patienten in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe mindestens eine Hypoglykämie. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant. Demgegenüber zeigte sich bei der Anzahl der schweren Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Meta-Analyse wurde die Gesamtzahl der Hypoglykämien in den beiden Studien Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 berücksichtigt. Es zeigten sich dabei Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse ($I^2=84\%$, $p=0,01$). Daher ist der Gesamtschätzer nicht interpretierbar.

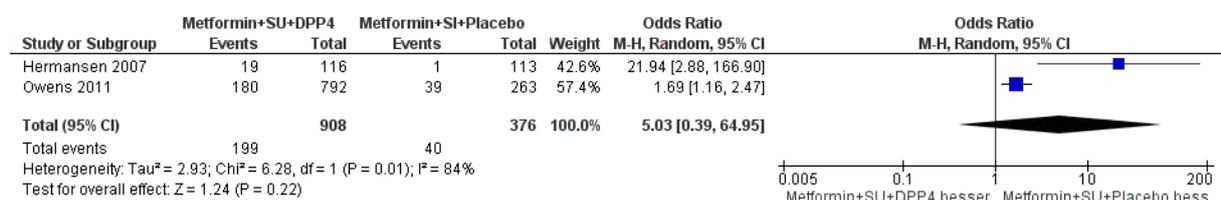


Abbildung 6: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo auf den Endpunkt Hypoglykämien (gesamt)

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. Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin bzw. Metformin+Insulin:

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche

| OR (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) | OR (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin) | OR [95%-KI] des indirekten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin) |
|--|--|--|
| <u>Patientenberichtete Hypoglykämien:</u> | | |
| 1,75 (0,5395) | 0,45 (1,3003) ¹ | 3,85 [0,24;60,79] |
| | OR (SE) des direkten Vergleiches (Insulin+Metformin versus Sulfonylharnstoff+Metformin) | OR [95%-KI] des indirekten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin) |
| 1,75 (0,5395) | 1,01 (0,3340) ² | 1,73 [0,50;6,00] |
| <u>Bestätigte Hypoglykämien:</u> | | |
| | OR (SE) des direkten Vergleiches (Insulin+Metformin versus Sulfonylharnstoff+Metformin) | OR [95%-KI] des indirekten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin) |
| 5,11 (1,5564) ² | 1,19 (0,4805) ² | 4,29 [0,18;104,59] |

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ¹Effektschätzer der Studie von Calle-Pascual et al. 1995 (nach 16 Wochen);

²Effektschätzer der Studie von Kvapil et al. 2006 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikation von Calle-Pascual et al. 1995 ergab in Bezug auf den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Vergleichstherapie Insulin.

Im indirekten Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikation von Kvapil et al. 2006 zeigte sich weder in Bezug auf den Endpunkt patientenberichtete Hypoglykämien noch auf den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin).

Die Publikation von Malone et al. 2003 konnte für den indirekten Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen nicht berücksichtigt werden.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-80: : Ergebnisse für Hypoglykämien - indirekte Vergleiche

| Odds Ratio (SE) des des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo) | Odds Ratio (SE) des direkten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) | Odds Ratio [95%-KI] des indirekten Vergleiches Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor |
|---|---|---|
| Patientenberichtete Hypoglykämien: | | |
| 1,75 (0,5395) ¹ | 1,69 (0,1931) ¹ | 1,04 [0,34;3,18] |
| 1,75 (0,5395) ¹ | 21,94 (1,0353) ² | 0,08 [0,01;0,79] |

¹ Effektschätzer von Owens et al. 2011 (nach 24 Wochen)

² Effektschätzer von Hermansen et al. 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und der Publikationen von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 ergab in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien keine konsistenten Ergebnisse. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches mit Vorsicht zu interpretieren. So zeigte der indirekte Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+SU+Linagliptin keinen signifikanten Unterschied, wohingegen der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+SU+Sitagliptin einen signifikanten Unterschied zugunsten von Saxagliptin zeigte.

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.

4.3.2.1.3.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – indirekte Vergleiche aus RCT

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Abschnitten 4.3.2.1.3.1 und 4.3.2.1.3.2 berichteten Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – indirekter Vergleich

| Zeitpunkte | Studie(n) | Blutzuckerkontrolle | Hypoglykämien | Gesamtbeurteilung |
|--|---|---------------------|------------------|-------------------|
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | |
| 24/16 Wochen | D1680L00006 Calle-Pascual et al. 1995 | Vorteil | Kein Unterschied | kein Zusatznutzen |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | |
| 24/16 Wochen | D1680L00006 Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003 | Vorteil | Kein Unterschied | kein Zusatznutzen |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | |
| 24 Wochen | D1680L00006 Hermansen et al. 2007 Owens et al. 2011 | Kein Unterschied | Kein Unterschied | Kein Zusatznutzen |

Kein Unterschied: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen;

Nachteil: Statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin;

Vorteil: Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin;

Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin / Metformin+Insulin:

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes ergab sich im indirekten Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin/Metformin+Insulin ein Vorteil in der Blutzuckersenkung für Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin. Bezüglich der Hypoglykämien zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich daher kein Zusatznutzen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels.

Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Auch gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor konnte das zu bewertende Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) keinen Zusatznutzen zeigen.

4.3.2.1.3.4 Gewichtsveränderung – indirekte Vergleiche aus RCT

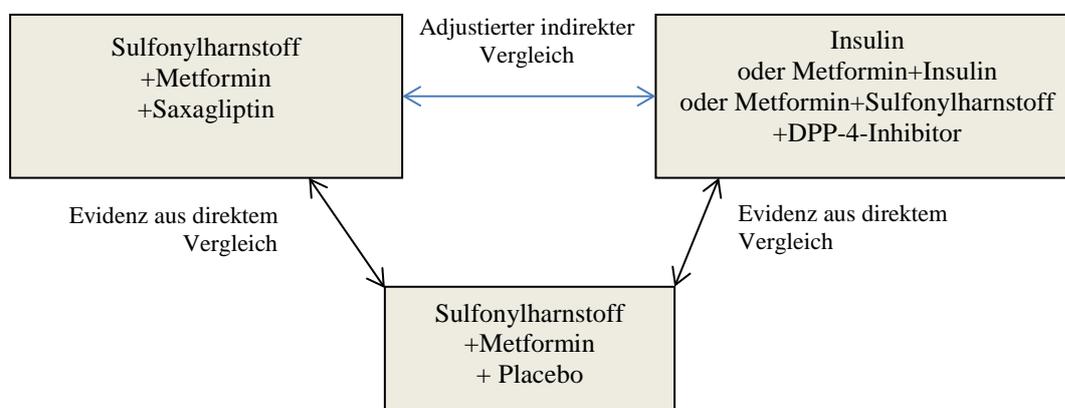
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

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 | Sulfonylharnstoff f+ Metformin +Saxagliptin | Sulfonylharnstoff +Metformin + Placebo | Insulin | Metformin +Insulin | Sulfonylharnstoff f+Metformin+ DPP-4-Inhibitor |
|----------------|--|---|--|---------|--------------------|--|
| 1 | D1680L00006 | • | • | | | |
| 1 | Calle-Pascual et al. 1995 | | • | • | | |
| 2 | Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003 | | • • | | • • | |
| 2 | Hermansen et al. 2007 Owens et al. 2011 | | • • | | | • • |

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 Gewichtsveränderung

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4 |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | |
| Kvapil et al. 2006 | Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen |
| Malone et al. 2003 | Änderung des Gewichtes in kg nach 16 Wochen |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | |
| Hermansen et al. 2007 | Veränderung des Gewichtes in kg nach 24 Wochen |
| Owens et al. 2011 | Veränderung des Gewichtes in kg nach 24 Wochen |

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

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

Tabelle 4-84: 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 |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4 | | | | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | hoch | nein | nein** | unklar* | ja | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Malone et al. 2003 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin±Sulfonylharnstoff+DPP4-Inhibitor | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | niedrig | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |
| Owens et al. 2011 | niedrig | ja | ja | unklar * | nein | niedrig |

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); ** geringe Fallzahl

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Insulin-Studien wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Gewichtsveränderung insgesamt als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Gewichtsveränderung für beide DPP-4-Inhibitor-Studien als niedrig bewertet, da der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war und es auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren gab. Daher wird hier ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann mit hoher Sicherheit nur ausgeschlossen werden, wenn sowohl eine Publikation als auch der vollständige Studienbericht vorliegen. Für die RCT, die einen DPP-4-Inhibitor eingeschlossen haben, sowie für alle Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine Studienberichte vor. Explizite Hinweise auf

eine ergebnisabhängige Berichterstattung ergaben sich aber für keine der vorliegenden Studien.

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 4-85: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zu bewertendes Arzneimittel: Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin | | | | Komparator: Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | | | | Vergleichstherapie | | | Gruppen- unterschied kg Mittelwert (SE) | |
|---|---|---|---|--|--|---|---|---|--------------------|---|---|---|---|
| | N | Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | End- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | Ver- änder- ung kg Mittel- wert ^o (SE) | N | Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | End- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | Ver- änder- ung kg Mittel- wert ^o (SE/SD) | N | Aus- gangs- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | End- wert kg Mittel- wert (SE/SD) | | Ver- änder- ung kg Mittel- wert ^o (SE/SD) |
| D1680L00006 | | | | | | | | | | | | | |
| 24 Wochen | 89 | 84,54 (2,291 ^b) | 84,61 (2,231 ^b) | 0,07 (0,227 ^a) | 89 | 83,66 (1,990 ^b) | 83,10 (2,008 ^b) | -0,57 (0,227 ^a) | | | | | 0,64 (0,321) [0,00;1,27] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | | | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | | | | | 12 | 73,9 (8,4 ^b) | 72,6 (9,2 ^b) | -1,2 (1,9 ^b) | 12 | 64,5 (11,5 ^b) | 66,3 (9,8 ^b) | 1,8 (2,9 ^b) | 3,0 (1,0000) [1,04;4,96] ^o |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | | | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | | | | | 114 | 84,0 (13,4 ^b) | n.b. | 0,1 (3,4 ^b)* | 108 | 85,1 (15,1 ^b) | n.b. | 0,8 (3,4 ^b)* | 0,70 [-0,19;1,59] ^o |
| Malone et al. 2003 | | | | | 301 | 81,7 (15,7 ^b) | 82,2 (15,4 ^b) | 0,3 (2,8 ^b) | 296 | 83,0 (15,2 ^b) | 84,0 (15,1 ^b) | 0,8 (3,4 ^b) | 0,50 (0,2551) [-0,00;1,00] ^o |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | | | | | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | | | 113 | 86,7 (21,1) | n.b. | -0,7 [-1,4;-0,1] | 116 | 87,2 (19,7 ^b) | n.b. | 0,4 [-0,1;0,9] | 1,10(0,4221) [0,27;1,93] |
| Owens et al. 2011 | | | | | 222 | 77,4 (1,1 ^a) | n.b. | -0,06 (0,16 ^a) | 714 | 76,6 (0,6) ^a | n.b. | 0,27 (0,09 ^a) | 0,33 (0,19) [-0,04;0,69] |

^a Standardfehler (SE); ^b Standardabweichung (SD); KI: Konfidenzintervall; ^o eigene Berechnung; * geschätztes Streuungsmaß

Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:

In der Studie Calle-Pascual et al. 1995 nahmen Patienten der Sulfonylharnstoff+Metformin-Gruppe um durchschnittlich 1,2 kg an Gewicht ab, während die Patienten der Metformin+Insulin-Gruppe um 1,8 kg an Gewicht zunahmen. Dieser Effekt ist statistisch signifikant, aber aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff:

In der Studie Kvapil et al. 2006 nahmen die Patienten der Sulfonylharnstoff+Metformin-Gruppe um durchschnittlich 0,1 kg innerhalb von 16 Wochen zu, die Patienten der Metformin+Insulin-Gruppe nahmen um 0,8 kg im gleichen Zeitraum zu. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

Die Studie von Malone et al. 2003 zeigt, dass Patienten in der Sulfonylharnstoff+Metformin-Gruppe um 0,3 kg im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen zunahmen, während Patienten in der Metformin+Insulin-Gruppe um 0,8 kg zunahmen. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist nicht signifikant.

In der Meta-Analyse wurden die Studien von Kvapil et al. 2006 (Schätzung der Streuungsmaße in den einzelnen Behandlungsarmen, da in der Publikation keine Angabe dafür zu finden ist) und von Malone et al. 2003 berücksichtigt. Calle-Pascual et al. 1995 wird aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsoption (Insulin anstatt Metformin+Insulin) extra betrachtet:

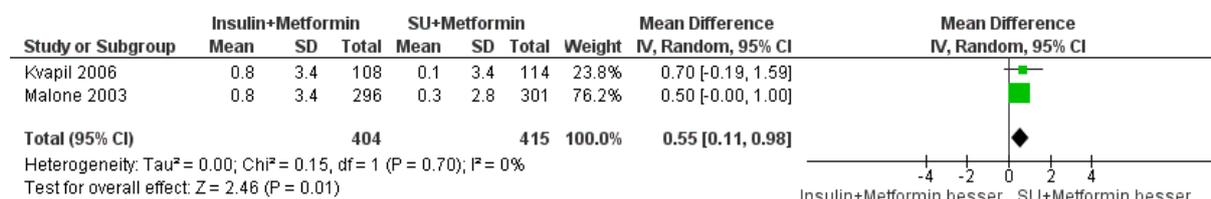


Abbildung 7: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin+Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Gewichtsveränderung

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt bei homogener Datenlage einen signifikanten Effekt zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin.

Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:

In der Studie Hermansen et al. 2007 nahmen Patienten in der DPP-4-Inhibitor-Gruppe um durchschnittlich 0,4 kg an Gewicht zu, während die Patienten der Placebo-Gruppe ihr Gewicht um 0,7 kg reduzierten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

In der Studie Owens et al. 2011 nahmen die Patienten der DPP-4-Inhibitor um durchschnittlich 0,27 kg innerhalb von 24 Wochen zu, die Patienten der Placebo-Gruppe

nahmen um 0,06 kg im gleichen Zeitraum ab. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

In der Meta-Analyse wurden die Studien von Hermansen et al. et al. 2007 und Owens et al. 2011 berücksichtigt.

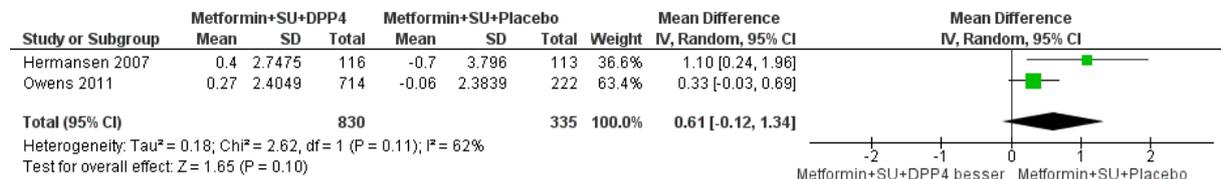


Abbildung 8: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gewichtsveränderung

Der gemeinsame Effektschätzer der beiden Studien in der Meta-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts bei den mit DPP-4-Inhibitor bzw. Placebo behandelten Gruppen.

Mit einem Wert von I²=62% (p=0,11) weisen die beiden Studien auf eine moderate Heterogenität hin, daher muss man mit der Interpretation des gemeinsamen Effektschätzers vorsichtig sein.

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. Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gewichtsveränderung-indirekte Vergleiche

| MWD (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo) | MWD (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin) | MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Insulin kg |
|---|---|---|
| 0,64 (0,321) | 3,00 (1,0000) ¹ | -2,36 [-4,42;-0,30] |
| | MWD (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff) | MWD [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Metformin+Insulin kg |
| 0,64 (0,321) | 0,55 (0,2227) ² | 0,09 [-0,67;0,86] |

¹Effektschätzer der Studie von Calle-Pascual et al. 1995 (nach 16 Wochen);

²Effektschätzer der Studie von Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich aus Studie D1680L00006 und der Studie von Calle-Pascual et al. 1995 zeigt ein signifikantes Ergebnis bei der Gewichtsveränderung zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe gegenüber der Insulin-Gruppe.

Der indirekte Vergleich der Studie D1680L00006 und Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Gewichtsveränderung zugunsten einer Behandlungsoption.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gewichtsveränderung - indirekte Vergleiche

| MWD (SE) in kg des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Metformin+Sulfonylharnstoff+ Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo) | MWD (SE) in kg des direkten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+ DPP-4-Inhibitor versus Sulfonylharnstoff+Metformin+ Placebo) | Mittelwertdifferenz des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor kg [95%_KI] |
|---|---|---|
| 0,64 (0,321) | 0,61 (0,3709) ¹ | 0,03 [-0,93;0,99] |
| 0,64 (0,321) | 1,10 (0,4389) ² | -0,46 [-1,53;0,61] |

¹ Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 (nach 24 Wochen);

² Effektschätzer von Hermansen et al. 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen.

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.

4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

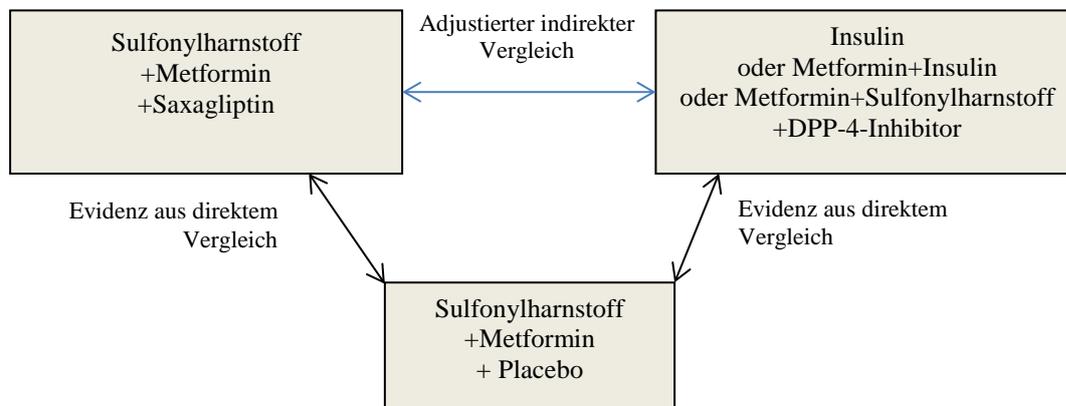
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen Studien | Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | Insulin | Insulin+Metformin | Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor |
|----------------|--|---|-------------------------------------|---------|-------------------|---|
| 1 | D1680L00006 | • | • | | | |
| 1 | Calle-Pascual et al. 1995 | | • | • | | |
| 2 | Kvapil et al. 2006 Malone et al. 2003 | | • • | | • • | |
| 2 | Hermansen et al. 2007 Owens et al. 2011 | | • • | | | • • |

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 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5 |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (einschließlich Hypoglykämie) (innerhalb der Behandlungsphase und der Nachbehandlung von 4 Monaten) |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | |
| Kvapil et al. 2006 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase) |
| Malone et al. 2003 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem therapiebedingtem unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase) |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | |
| Hermansen et al. 2007 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder einer Laborveränderung (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase) |
| Owens et al. 2011 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder einer Laborveränderung (innerhalb der Behandlungsphase) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (innerhalb der Behandlungsphase) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Anzahl Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (innerhalb der Behandlungsphase) |

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

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

Tabelle 4-90: 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 |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| D1680L00006 | siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5 | | | | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | hoch | nein | nein** | unklar* | nein | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Malone et al. 2003 | hoch | nein | ja | unklar* | nein | hoch |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin±Sulfonylharnstoff+DPP4-Inhibitor | | | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | niedrig | ja | ja | unklar* | nein | niedrig |
| Owens et al. 2011 | niedrig | ja | ja | unklar * | nein | niedrig |

* es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht); ** geringe Fallzahl

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Insulin-Studien wird das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt Unerwünschte Ereignisse insgesamt als hoch bewertet, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine endpunktspezifische Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine geringe Fallzahl in Studien kann eine Verzerrung verursachen.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien für den Zweck eines indirekten Vergleiches muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben gemacht wurden, ob Hypoglykämien in die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen waren oder nicht (Kvapil et al., 2006, Malone et al., 2003, Hermansen et al., 2007, Owens et al., 2011). Zudem sind in der Publikation von Hermansen et al., 2007 Laborveränderungen als unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Daher sollten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt vor dem Hintergrund methodischer Studienheterogenität besonders vorsichtig interpretiert 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.

Tabelle 4-91: 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 (%) |
|---|-----|--|---|---|
| D1680L00006 | | | | |
| Nach 24 Wochen | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin | 90 | 58 (64,4) | 3 (3,3) | 1 (1,1) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 90 | 60 (66,7) | 6 (6,7) | 1 (1,1) |
| OR [95%-KI] | | 0,91[0,49;1,68] | 0,48 [0,12;1,99] | 1,00[0,06;16,24] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Insulin | | | | |
| Calle-Pascual et al. 1995 | | | | |
| Insulin | 12 | 2 (16,7) | n.b. | n.b. |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 12 | 1 (8,3) | | |
| OR [95%-KI] | | 2,20 [0,17;28,14] ^o | | |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Metformin+Insulin | | | | |
| Kvapil et al. 2006 | | | | |
| Metformin+Insulin | 108 | 33 (31,0) | n.b. | 2 (1,9) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 114 | 27 (24,0) | | 0 |
| OR [95%-KI] | | 1,42 [0,78;2,57] ^o | | 5,38[0,26;113,26] |
| Malone et al. 2003 | | | | |
| Metformin+Insulin | 296 | 106 (36,0) | 7 (2,4 ^o) | 1 |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 301 | 126 (42,0) | 5 (1,7 ^o) | 2 |
| OR [95%-KI] | | 0,77 [0,56;1,08] ^o | 1,43 [0,45;4,57] | 0,51 [0,05;5,62] |
| Studien für indirekten Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | | | | |
| Hermansen et al. 2007 | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | 116 | 73 (62,9) | 7 (6,0) | 2 (1,7) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 113 | 60 (53,1) | 2 (1,8) | 2 (1,8) |
| OR [95%-KI] | | 1,50 [0,88;2,54] | 3,56 [0,72;17,54] | 0,97 [0,13;7,03] |
| Owens et al. 2011 | | | | |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor | 792 | 525 (66,3) | 25 (3,2) | 23 (2,9) |
| Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo | 263 | 157 (59,7) | 10 (3,8) | 5 (1,9) |
| OR [95%-KI] | | 1,33 [1,00;1,77] | 0,82 [0,39;1,74] | 1,54 [0,58;4,10] |

KI: Konfidenzintervall;; n.b. nicht berichtet;

Insulin oder Metformin+Insulin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo:

Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse zeigte in allen drei Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Calle-Pascual et al. 1995, Kvapil et al. 2006, Malone et al. 2003).

In der Meta-Analyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden die Studien Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 berücksichtigt.

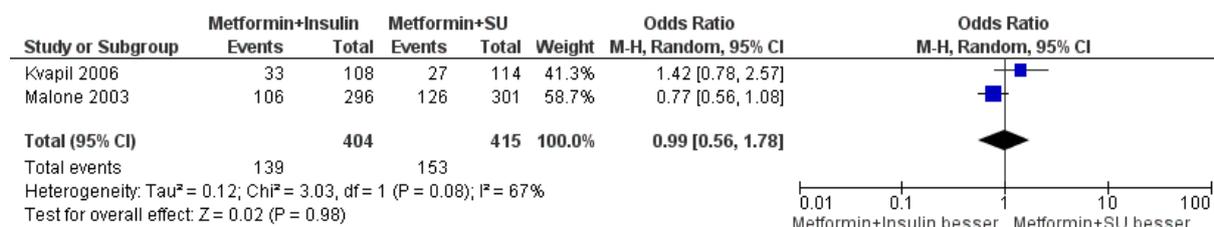


Abbildung 9: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin±Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Meta-Analyse zeigt eine moderate Heterogenität der Studien (I²=67%, p=0,08), daher ist der gemeinsame Effektschätzer der Studien mit 0,99 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,56;1,78] mit Vorsicht zu interpretieren. Der gemeinsame Effektschätzer zeigt ebenso wie die Einzelstudien keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden lediglich in der Studie von Malone et al. 2003 berichtet. Darin fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden nur in den Studien Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 beschrieben und wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst:

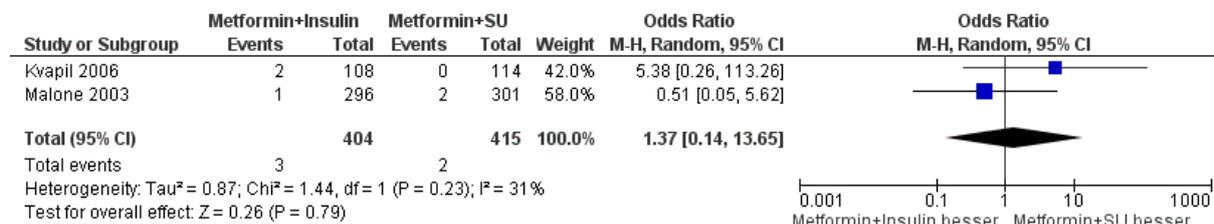


Abbildung 10: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Metformin±Insulin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer der Meta-Analyse zeigt bei geringer Heterogenität (I²=31%) keinen signifikanten Effekt zugunsten einer Behandlungsoption bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor versus Metformin+Sulfonylharnstoff:

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse war nur in der Studie von Hermansen et al. 2007 in der Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor-Gruppe höher als in der Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo-Gruppe. In der Studie von Owens et al 2011 fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Meta-Analyse wurden Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 berücksichtigt.

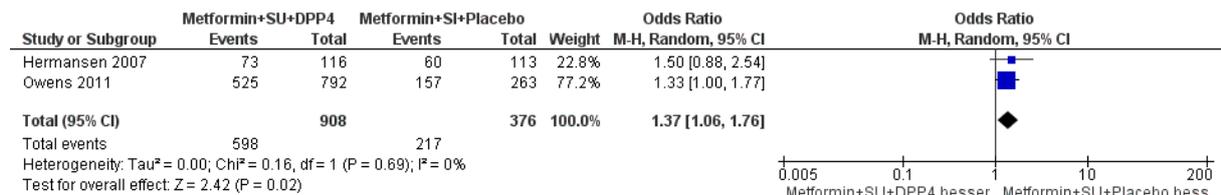


Abbildung 11: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gibt es keine Heterogenität zwischen den beiden Studien mit $I^2=0\%$ ($p=0,69$). Somit ist die Zusammenfassung in einem gemeinsamen Effektschätzer im Rahmen der Meta-Analyse gerechtfertigt. Der Schätzer zeigt einen signifikanten Unterschied zuungunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit dem Einschluss von Hypoglykämien in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheiden sich in den beiden Studien nicht signifikant.

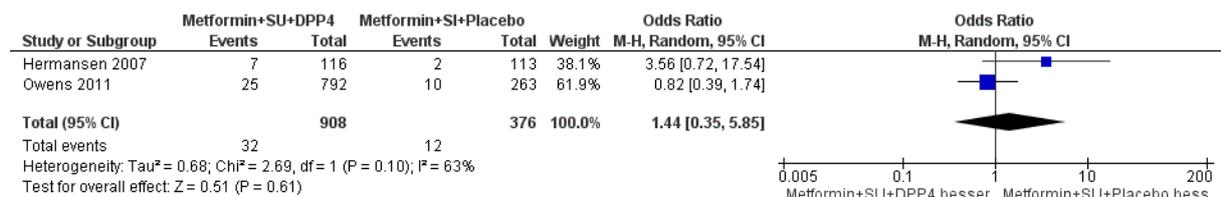


Abbildung 12: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Meta-Analyse besteht moderate Heterogenität ($I^2=63\%$; $p=0,10$). Der Effektschätzer konnte keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen zeigen.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden ebenfalls in beiden Publikationen berichtet.

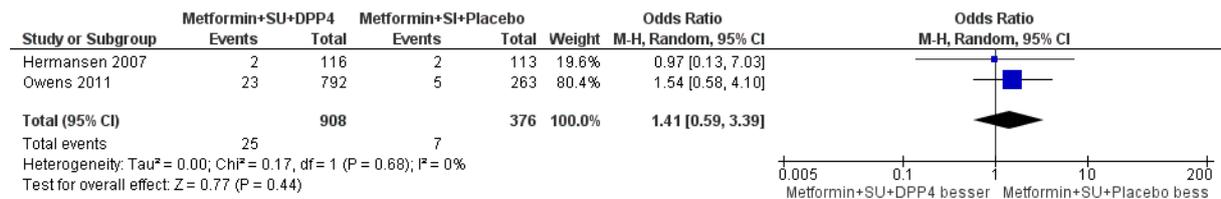


Abbildung 13: Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Effekt von Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor vs. Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo auf den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Meta-Analyse bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse weist keine Heterogenität auf ($I^2=0\%$; $p=0,68$). Die Einzelschätzer und der gemeinsame Effektschätzer zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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. Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Insulin-Monotherapie:*

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin+Metformin:

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich

| OR (SE) des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonyl-harnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo) | OR (SE) des direkten Vergleiches (Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin +Placebo) (SE) | OR [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Insulin |
|---|--|---|
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | | |
| 0,91 (0,3138) | 2,20 (1,3003) ¹ | 0,41 [0,03;5,67] |
| | OR (SE) des direkten Vergleiches (Metformin+Insulin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+ Placebo) (SE) | OR [95%-KI] des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin +Saxagliptin versus Metformin+Insulin |
| 0,91 (0,3138) | 0,99 (0,2974) ² | 0,91 [0,39;2,13] |
| Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse | | |
| 0,48 (0,7235) | 1,43 (0,914) ³ | 0,34 [0,03;3,31] |
| Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | | |
| 1,00 (1,4221) | 1,37 (1,1748) ² | 0,73 [0,02;27,23] |

¹ Effektschätzer von Calle-Pascual et al. 1995 (nach 32 Wochen)² Effektschätzer der Meta-Analyse von Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2006 (nach 16 Wochen)³ Effektschätzer von Malone et al. 2006 (nach 16 Wochen)

Der indirekte Vergleich im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt für alle Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und den Vergleichstherapien (Insulin oder Metformin+Insulin).

Der indirekte Vergleich in Hinblick auf die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der Vergleichstherapie Metformin+Insulin.

Der Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse mit der Vergleichstherapie Insulin konnte keinem indirekten Vergleich unterzogen werden, da dieser Endpunkt in der Publikation von Calle-Pascual 1995 nicht berichtet wurde. Der indirekte Vergleich mit der Vergleichstherapie Metformin+Insulin ergab keine signifikanten Unterschiede zugunsten des zu bewertendes Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor:

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse –indirekter Vergleich

| Odds Ratio des direkten Vergleiches der Studie D1680L00006 nach 24 Wochen (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo) (SE) | Odds Ratio des direkten Vergleiches (Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor) (SE) | Odds Ratio des indirekten Vergleiches Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitor [95%-KI] |
|---|---|---|
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | | |
| 0,91 (0,3138) | 1,37 (0,1286) ¹ | 0,66 [0,34;1,29] |
| 0,91 (0,3138) | 1,50 (0,2692) ² | 0,60 [0,27;1,36] |
| Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse | | |
| 0,48 (0,7235) | 1,44 (0,7152) ¹ | 0,34 [0,05;2,46] |
| 0,48 (0,7235) | 3,56 (0,8130) ² | 0,14 [0,02;1,14] |
| Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | | |
| 1,00 (1,4221) | 1,41 (0,4471) ¹ | 0,71 [0,04;13,17] |
| 1,00 (1,4221) | 0,97 (1,0089) ² | 1,03 [0,03;31,32] |

¹ Gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse von Hermansen et al. 2007 und Owens et al. 2011 (nach 24 Wochen);

² Effektschätzer von Hermansen et al. 2007 (Sitagliptin als Leitsubstanz)

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe.

Der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie.

Auch der indirekte Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der zu bewertenden Therapie und der alternativen Vergleichstherapie.

4.3.2.1.3.6 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 4.3.1.3.1.5.

Es konnten keine Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche vorgelegt werden, da für die im indirekten Vergleich verwendeten Studien für die Vergleichstherapie nicht ausreichend Daten zur Durchführung von aussagekräftigen Subgruppenanalysen zur Verfügung standen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-94: 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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |

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

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

Tabelle 4-96: 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 |
| | | | | |
| | | | | |

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin wurde ein indirekter Vergleich herangezogen, da für das Anwendungsgebiet Metformin+Saxagliptin Add-on zu Sulfonylharnstoff keine Studien vorlagen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin bzw. Metformin+Insulin) ermöglichen.

Der indirekte Vergleich gegenüber Humaninsulin-Monotherapie konnte mit der Studie von Calle-Pascual et al. 1995 durchgeführt werden. Diese 16-wöchige Studie schließt jedoch nur 24 Patienten ein, weshalb die Ergebnisse des indirekten Vergleiches mit der Vergleichstherapie Insulin mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Der indirekte Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin mit Metformin+Insulin konnte mit zwei Studien durchgeführt werden. Die Studiendauer dieser Studien beträgt 16 Wochen. Da es sich bei der Studie zum zu bewertenden Arzneimittel D1680L00006 um eine 24-wöchige Studie handelt, sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Vorsicht zu interpretieren..

Zur Beantwortung der sekundären Fragestellung wurde ein indirekter Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitoren aufgestellt. Mittels einer bibliographischen Literaturrecherche wurden zwei 24-wöchige Studien für den indirekten Vergleich identifiziert.

Anhand folgender Endpunkte wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin mit Insulin/Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitoren verglichen.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle:

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle ergab der indirekte Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin einen signifikanten Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -0,59% [-0,98;-0,20]).

Auch gegenüber Metformin+Insulin ergab der indirekte Vergleich einen Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -0,61% [-0,84;-0,37]).

Der indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren konnte mit dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Studien von Hermansen et al 2007 und Owens et al. 2011) sowie der Studie D1680L00006 durchgeführt werden. Es ergab sich für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,05% [-0,30;0,40]). Auch gegen Sitagliptin allein (als Leitsubstanz) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,20 [-0,12;0,52]).

Hypoglykämien:

Der indirekte Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin konnte anhand patientenberichteter Hypoglykämien durchgeführt werden. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 3,85 [0,24;60,79]). Bestätigte Hypoglykämien wurden in der Publikation von Calle-Pascual et al. 1995 nicht berichtet.

Für den indirekten Vergleich mit Metformin+Insulin konnte nur die Studie von Kvapil et al. 2006 bezüglich der patientenberichteten als auch der bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt werden. Jedoch ergab der indirekte Vergleich weder bezüglich der patientenberichten noch bezüglich der bestätigten Hypoglykämien einen Vorteil zugunsten einer der beiden Therapieoptionen (OR [95%-KI]: 1,73 [0,50;6,00] und 4,29 [0,18;104,59]).

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigten die Studien keine konsistenten Ergebnisse. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches mit Vorsicht zu interpretieren. So zeigte der indirekte Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Linagliptin keinen signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 1,04 [0,34;3,18]), wohingegen der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin einen signifikanten Unterschied zugunsten von Saxagliptin zeigte (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,79]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien:

Der indirekte Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin mit Insulin ergab einen Vorteil der Blutzuckersenkung zugunsten von Metformin+Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Hypoglykämien gab es keine signifikanten Unterschiede.

Das gleiche Resultat wurde mit der Vergleichstherapie Metformin+Insulin erreicht.

Insgesamt ergibt sich somit kein Zusatznutzen zugunsten einer Behandlungsoption (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Insulin bzw. Metformin+Insulin) bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

Weder in Bezug auf die Blutzuckersenkung noch auf die Anzahl der Hypoglykämien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren gezeigt werden. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien ergibt sich somit kein Vor- oder Nachteil für eine der Therapiemöglichkeiten.

Gewichtsveränderung:

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung konnte beim indirekten Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Insulin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels gezeigt werden (MWD [95%-KI]: -2,36 kg [-4,42,-0,30]).

Für den indirekten Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und Metformin+Insulin wurden die Studien von Kvapil et al. 2006 und Malone et al. 2003 in einer Meta-Analyse zusammengefasst und der gepoolte Effektschätzer wurde mit der Studie D1680L00006 verglichen. Das Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,09 kg [-0,67;0,86]).

Der indirekte Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP-4-Inhibitoren zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI] des Vergleichs mit der Gruppe der DPP-4-Inhibitoren: 0,03 [-0,93;0,99]; MWD [95%-KI] des Vergleichs mit Sitagliptin: -0,46 [-1,53;0,61]).

Unerwünschte Ereignisse:

Der indirekte Vergleich im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der Insulin (OR [95%-KI]: 0,41 [0,03;5,67]) Indirekte Vergleiche in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschte schwerwiegende Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte aufgrund fehlender Daten in der Publikation von Calle-Pascual et al. 1995 nicht berechnet werden.

Der indirekte Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin ergab weder für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR[95%-KI]: 0,91 [0,39;2,13]), für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,34 [0,03;3,31]) noch für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,73 [0,02;27,23]) ein signifikantes Ergebnis zugunsten einer der beiden Therapieoptionen. Hierbei konnte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse mit den Publikationen von Kvapil 2006 und Malone 2003 mit der Studie D1680L00006 verglichen

werden (mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, da hierfür keine Daten für die Publikation von Kvapil 2006 vorlagen).

Der indirekte Vergleich von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitoren in Bezug auf den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab keinen signifikanten Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (OR [95%-KI]: 0,66 [0,34;1,29]). Auch in Bezug auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,34 [0,05;2,46]) und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnten keine signifikanten Ereignisse gezeigt werden (OR [95%-KI]: 0,71 [0,04;13,17]). Das Gleiche gilt für den Vergleich mit Sitagliptin allein (OR [95%-KI]: 0,60 [0,27;1,36] / 0,14 [0,02;1,14] / 1,03 [0,03;31,32]).

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 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beantwortung der primären Fragestellung lag keine direkt vergleichende Studie vor, daher wurden adjustierte indirekte Vergleiche Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Insulin (oder Insulin-Monotherapie) durchgeführt.

Die verwendete Studie D1680L00006 mit dem Vergleich Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo stammt aus dem Entwicklungsprogramm von Saxagliptin und wurde mit der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt. Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Komboglyze) äquivalent zu der freien Kombination ist. Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Komboglyze herangezogen werden.

Die genannte Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach Evidenzstufe Ib. 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, wiesen in den Studien ein geringes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf und stellen, wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Um eine gleichwertige Beweissicherheit auch für die Nachweise zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** zu erzielen, wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls nur RCT gesucht. Hierzu konnte bei der engen Studienausswahl (Metformin+Humaninsulin)

zunächst keine adäquate Evidenz gefunden werden. Deswegen wurden die Einschlusskriterien ausgeweitet auf Studien, welche **Metformin+Insulinanaloge** (weiter berichtet als Metformin+Insulin) bzw. Insulinmonotherapie (weiter berichtet als Insulin) in einer vergleichbaren Therapiesequenz untersuchten. Zwei identifizierten Metformin+Insulin Studien erwiesen sich als offene Studien, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Insulin** wurde eine vergleichende Studie identifiziert. Für diese konnte aufgrund der geringen Fallzahl und des offenen Studiendesigns ebenfalls eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einschränkungen in Bezug auf die Aussagekraft der Nachweise ergaben sich für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine zum Teil hohe Heterogenität der Studien, dem offenen Studiendesign und der teilweise geringe Fallzahl.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse in den adjustierten indirekten Vergleichen, Aussagen gemacht werden, die maximal als Anhaltspunkte gewertet werden können.

Zur Beantwortung der sekundären Fragestellung für den Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der **alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+andere DPP4-Inhibitoren** lag ebenfalls keine direkt vergleichende Studie vor, daher wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Für die alternative Vergleichstherapie wurden insgesamt zwei Studien identifiziert, die beide ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufwiesen und aufgrund ihres Designs (doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien) eine hohe Evidenzstufe (Ib) hatten. Diese Studien waren im Studiendesign, in den Operationalisierungen der Endpunkte und in ihrer Studienpopulation homogen, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden konnten. Daher konnte für jeden Endpunkt ein indirekter Vergleich mit der niedrig verzerrten Studie D1680L00006 des zu bewertenden Arzneimittels und den Studien zur alternativen Vergleichstherapie, bei denen für jeden Endpunkt mindestens zwei Studien mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden konnten, durchgeführt werden.

Infolgedessen können für alle diskutierten Endpunkte, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse in den adjustierten indirekten Vergleichen, Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden können.

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

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2011). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik

ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95% Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Hierdurch können, vor allem bei Subgruppenanalysen, aus Zufallsgründen statistisch signifikante Ergebnisse entstehen, denen keine realen Unterschiede zugrundeliegen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Fragestellung dieses Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Komboglyze ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013).

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

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

Der Bewertung des Zusatznutzens vorangestellt ist die Darstellung des medizinischen Nutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Metformin+Saxagliptin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt.

Die in der folgenden Beschreibung des Nutzens und des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff und mit Metformin+Saxagliptin in der für Komboglyze möglichen Tagesdosis von ≥ 1700 mg Metformin und 5 mg Saxagliptin behandelt wurden.

Beschreibung des Nutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+Placebo erfolgte mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte. Metformin+Saxagliptin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt (EMA, 2011).

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Metformin+Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen basieren auf einer RCT der Phase III (D1680L00006),

die mit der Kombination aus der Vorbehandlung der Patienten (Metformin und ein Sulfonylharnstoff) und Saxagliptin durchgeführt wurde.

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). 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). Auch die Gesamtsterblichkeit wurde reduziert. Auch 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“ (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, sie soll allerdings unter Vermeidung der Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie, insbesondere Hypoglykämien, erreicht werden.

Für das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) zeigt die Studie D1680L00006 nach 24 Wochen einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,69% [-0,92;-0,45]). Für die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,75 [0,61;5,04] für patientenberichtete Hypoglykämien, OR [95%-KI]: 5,11 [0,24;108,01] für bestätigte Hypoglykämien).

Darüber hinaus zeigt sich für die Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% bzw. unter 7,0% ohne Hypoglykämien erreicht hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin-Gruppe (OR [95%-KI]: 18,44 [1,05;324,56] bzw. 6,36 [1,96;20,63]).

Patienten, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoff+Metformin nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann.

Bezüglich der Gewichtsveränderung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,64 kg [0,00;1,27]).

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse gab es weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, noch für die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante

Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: 0,91[0,49;1,68]).

Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering (1,1% bzw. 3,3%) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] 0,33 [0,03;3,19]).

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

Beschreibung des Zusatznutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin±Metformin. Die systematische Literaturrecherche identifizierte drei hierfür relevante Studien (Calle-Pascual et al., 1995; Malone et al., 2003; Kvapil et al., 2006). Die Studie von Calle-Pascual 1995 erlaubt einen Vergleich mit Humaninsulin, während die Studien von Kvapil 2006 und Malone 2003 einen Vergleich mit einer Kombinationsbehandlung mit schnellwirkenden Insulinanaloga und Metformin erlauben. Wenn möglich, wurden die einzelnen Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. Es konnte allerdings in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine intensiviertere Therapie zur Blutzuckerkontrolle ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Patel et al., 2008; Duckworth et al., 2009; Ismail-Beigi et al., 2010). Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass insbesondere eine Insulin- und Sulfonylharnstofftherapie ein hohes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien birgt (AkdÄ, 2009). Dies gilt auch für Kombinationstherapien mit einem Sulfonylharnstoff und ist auf den Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe zurückzuführen (AkdÄ, 2009; Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar.

Der indirekte Vergleich mit Insulin±Metformin ergab einen signifikanten Unterschied zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin hinsichtlich der Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c). Dies gilt sowohl für den Vergleich mit Insulin (MWD [95%-KI] für die Studie Calle-Pascual 1995: -0,59% [-0,98;-0,20]) als auch für den Vergleich mit Metformin+Insulin (MWD [95%-KI] für die Meta-Analyse der Studien Kvapil 2006 und Malone 2003: -0,61% [-0,84;-0,37]).

Dieses Ergebnis ist nicht auf die Intervention, sondern auf die unterschiedlichen Studiendesigns der eingeschlossenen Publikationen zurück zu führen. Während in der

Saxagliptin-Studie die Vorbehandlung beibehalten wurde und somit Saxagliptin direkt mit Placebo verglichen wurde, wurde in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Umstellung auf eine duale orale Therapie (Addition von einem OAD) mit der Umstellung auf eine Insulin-Therapie (\pm Metformin) verglichen. Somit ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen bei den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer als bei der Saxagliptin-Studie.

Der indirekte Vergleich der patientenberichteten Hypoglykämien ergab weder gegen Insulin (OR [95%-KI] des Vergleichs mit der Studie von Calle-Pascual 1995: 3,85 [0,24;60,79]) noch gegen Metformin+Insulin (OR [95%-KI] des Vergleichs mit der Studie von Kvapil 2006: 1,73 [0,50;6,00]) einen signifikanten Unterschied zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der Vergleichstherapie.

Bestätigte Hypoglykämien werden nur in der Studie von Kvapil 2006 berichtet. Auch hierfür ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 4,29 [0,18;104,59]).

Die Publikation von Malone 2003 berichtet nur schwere Hypoglykämien und konnte daher aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden.

Die indirekten Vergleiche zeigen einen Vorteil von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin bei der Blutzuckerkontrolle, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung dieser Endpunkte ergibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Die Adipositas (Fettleibigkeit), und hier insbesondere die abdominale Adipositas, ist ein wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Freemantle et al., 2008). Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsmangel und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (AkdÄ, 2009). Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen auf das Körpergewicht, wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. DPP-4-Inhibitoren werden dabei als gewichtsneutral beschrieben. Einige andere Wirkstoffklassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Pioglitazon (AkdÄ, 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012), weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht. Das metabolische Syndrom¹³, dessen wichtigsten

¹³ Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz,

Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin 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). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren (Perk et al., 2012), und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega et al., 2006)..

Bezüglich der Gewichtsveränderung zeigt sich im indirekten Vergleich mit Insulin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin (MWD [95%-KI]: -2,36 kg [-4,42;-0,30]). Der Vergleich gegen Metformin+Insulin zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (MWD [95%-KI]: 0,09 kg [-0,67;0,86]).

Gemessen an dem Ziel, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen, ergibt sich gegenüber Insulin eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergibt weder der Vergleich mit Insulin (OR [95%-KI]: 0,41 [0,03;5,67]) noch der Vergleich mit Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 0,91 [0,39;2,13] einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Ein Vergleich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte nur mit der Studie Malone 2006 durchgeführt werden. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Metformin+Insulin (OR [95%-KI]: 0,34 [0,03;3,31]).

Die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte nur gegenüber Metformin+Insulin verglichen werden. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,02;27,23]).

Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse.

Beschreibung des Zusatznutzens von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin gegenüber der alternativen Vergleichstherapie DPP-4-Inhibitoren

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und der alternativen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff+Metformin+DPP-4-Inhibitoren. Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei hierfür relevante Studien (Hermansen et al., 2007;

Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen (AkdÄ, 2009).

Owens et al., 2011). Die Studie von Hermansen 2007 erlaubt einen Vergleich mit Glimperid+Metformin+Sitagliptin, die Studie von Owens 2011 einen Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Linagliptin. Wenn möglich, wurden die Studien meta-analysiert und ein Gesamtschätzer berechnet. Neben der Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren als Gruppe wurde Sitagliptin als Leitsubstanz zusätzlich separat betrachtet.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Auftreten von Hypoglykämien

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie D1680L00006 und dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Hermansen 2007 und Owens 2011 zeigte bezüglich der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,30;0,40]). Auch gegen Sitagliptin allein (als Leitsubstanz) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,20 [-0,12;0,52]).

Hinsichtlich der patientenberichteten Hypoglykämien zeigten die Studien keine konsistenten Ergebnisse. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches mit Vorsicht zu interpretieren. So zeigte der indirekte Vergleich mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Sulfonylharnstoff+Metformin+Linagliptin keinen signifikanten Unterschied, wohingegen der indirekte Vergleich Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin versus Metformin+ Sulfonylharnstoff+Sitagliptin einen signifikanten Unterschied zugunsten von Saxagliptin zeigte. Somit ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Der indirekte Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin und DPP-4-Inhibitoren ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für den Vergleich mit Sitagliptin allein. Auch für diesen Endpunkt ergibt sich somit kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Auch bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das OR [95%-KI] betrug 0,66 [0,34;1,29] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, 0,34 [0,05;2,46] für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und 0,71 [0,04;13,17] für die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Das Gleiche gilt für den Vergleich mit Sitagliptin allein (OR [95%-KI]: 0,60 [0,27;1,36] / 0,14 [0,02;1,14] / 1,03 [0,03;31,32]). Auch hier ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen, dass die Behandlung mit Komboglyze eine wirksame, nachhaltige und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie darstellt, die das Risiko für Hypoglykämien nicht erhöht. Sie zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und ist im Gegensatz zu Insulin gewichtsneutral.

Dadurch, dass Komboglyze im Gegensatz zu der freien Kombination von Metformin+Saxagliptin als eine Tablette verabreicht wird, sinkt die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, wodurch der Komfort für die Patienten und möglicherweise auch die Compliance steigt.

Darüber hinaus ist eine Insulintherapie für den Patienten komplexer als eine Behandlung mit OAD. Im Gegensatz zu einer Therapie mit OAD sollte jede Insulintherapie von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein, was eine intensive Schulung voraussetzt. Je nach Art der Insulintherapie sind hierfür 2-4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Dabei hat insbesondere eine konventionelle Insulintherapie einen negativen Einfluss auf die Flexibilität der Patienten, da ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten sowie meistens auch Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien notwendig sind. Durch eine intensiviertere Insulintherapie kann man zwar eine deutlich größere Flexibilität im Alltag erreichen, dafür muss häufiger Insulin gespritzt und auch häufiger der Blutzucker gemessen werden (Matthaei et al., 2009).

Zudem gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und Gewichtszunahmen nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und Nebenwirkungen nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin mit oder ohne Metformin nicht in Frage kommt, mit Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Der Vergleich mit anderen DPP-4-Inhibitoren zeigte bei keinem der betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Über- oder Unterlegenheit eines der Wirkstoffe.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin und kein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit anderen DPP-4-Inhibitoren.

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 4.3.1.3 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 4-98: 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 Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie angezeigt ist. | Geringer Zusatznutzen |
| Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist (gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin+anderen DPP-4-Inhibitoren). | 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 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------|--------------------------|
| | |
| | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Insulin oder Insulin-Monotherapie) bzw. der alternativen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff+ Metformin+DPP-4-Inhibitor) vor.

Mit Sulfonylharnstoff+Metformin (+Placebo) als Brückenkomparator wurde deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen (bzw. 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 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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) 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:

¹⁴ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

| Studie | Titel | Datenquelle |
|---------------------------|--|--|
| D1680L00006 (CV181117) | A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. | (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010) |
| Calle-Pascual | Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. | (Calle-Pascual et al., 1995) |
| Kvapil | Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: An effective combination in type 2 diabetes. | (Kvapil et al., 2006) |
| Malone | Therapy after single oral agent failure: Adding a second oral agent or an insulin mixture? | (Malone et al., 2003) |
| Hermanssen | Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. | (Hermanssen et al., 2007) |
| Owens | Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. | (Owens et al., 2011) |

4.7 Referenzliste

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

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2010. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control with the Combination of Metformin and Sulfonylurea. *D1680L00006*.
- [3] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2013. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2013.
- [4] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [6] Calle-Pascual, A. L., Garcia-Honduvilla, J., Martin-Alvarez, P. J., et al. 1995. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabète & métabolisme*, 21, 256-60.
- [7] ClinicalTrials.gov. 2013a. *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 27.02.2013].
- [8] ClinicalTrials.gov. 2013b. *Effects of DPP-4 Inhibition on Triglycerides* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527747> [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [9] ClinicalTrials.gov. 2013c. *Saxagliptin Triple Oral Therapy* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01128153> [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [10] ClinicalTrials.gov. 2013d. *BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00602472> [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [11] 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.
- [12] Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., et al. 2009. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 360, 129-39.
- [13] EMA. 2011. EPAR Komboglyze.
- [14] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [15] 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.

- [16] Glenny, A. M., Altman, D. G., Song, F., et al. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [17] 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.
- [18] Hermansen, K., Kipnes, M., Luo, E., et al. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 9, 733-45.
- [19] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [20] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [21] ICTRP Search Portal. 2013. *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 27.02.2013].
- [22] IQWiG 2005. Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-04. Version 1.0.
- [23] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [24] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [25] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [26] 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.
- [27] Kerner, W., Brückel, J. & Böhm, O. 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004*, 1-10.
- [28] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch für Saxagliptin (finale Fassung).
- [29] Kvapil, M., Swatko, A., Hilberg, C., et al. 2006. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: An effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8, 39-48.
- [30] Malone, J. K., Beattie, S. D., Campaigne, B. N., et al. 2003. Therapy after single oral agent failure: Adding a second oral agent or an insulin mixture? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 62, 187-195.
- [31] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [32] Owens, D. R., Swallow, R., Dugi, K. A., et al. 2011. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 1352-61.
- [33] 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.

- [34] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*.
- [35] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. 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.
- [39] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [40] Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., et al. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4459-66.
- [41] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-100, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 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 4-100: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: 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 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---|----------|
| 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 |
| 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 4-101: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 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- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (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 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 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 |
| 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 4-102: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: 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 | 677775 |
| 2 | 5 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 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-103, Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 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 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie Embase 1946 bis heute: am 24. Januar 2013

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Embase |
| Suchoberfläche | DIMDI |
| Datum der Suche | 24.01.2013 |
| Zeitsegment | 1947 bis 2013 Woche 4 |
| 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 | 26311153 |
| 2 | FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus") | 504093 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---|----------|
| 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"; "DIABETES TYPE 2"; "DIABETES TYPE II") | 370533 |
| 4 | FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM") | 109548 |
| 5 | FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM") | 4754 |
| 6 | 2 OR 3 OR 4 OR 5 | 504316 |
| 7 | FT=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin") | 26403 |
| 8 | CT=("METFORMIN"; "METFORMIN HYDROCHLORIDE") | 25498 |
| 9 | 7 OR 8 | 26403 |
| 10 | FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin") | 458649 |
| 11 | CT="INSULIN" | 226619 |
| 12 | 10 OR 11 | 458649 |
| 13 | 9 AND 12 | 19347 |
| 14 | CT="INSULIN PLUS METFORMIN" | 1 |
| 15 | FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin") | 59 |
| 16 | FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin") | 59 |
| 17 | 13 OR 14 OR 15 OR 16 | 19347 |
| 18 | 6 AND 17 | 16974 |
| 19 | random?/(Ti;Ab) | 686870 |
| 20 | double-blind?/(Ti;Ab) | 125980 |
| 21 | placebo?/(Ti;Ab;Ct) OR CT=placebo? | 283037 |
| 22 | 19 OR 20 OR 21 | 884321 |
| 23 | 18 AND 22 | 4483 |
| 24 | (23) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch | 4243 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|-------------------|----------|
| 25 | DT=Review | 1850279 |
| 26 | 24 NOT 25 | 2612 |
| 27 | 26 NOT SU=Medline | 2538 |

Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1946 bis heute: am 24. Januar 2013

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Medline Direct |
| Suchoberfläche | DIMDI |
| Datum der Suche | 24.01.2013 |
| Zeitsegment | 1950 bis 2013 Woche 4 |
| 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 | ME60 | 22444058 |
| 2 | FT=Diabetes mellitus OR (CT D "Diabetes mellitus" OR UT="Diabetes mellitus" OR IT="Diabetes mellitus" OR SH="Diabetes mellitus") | 323485 |
| 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") | 155746 |
| 4 | FT=NIDDM OR (CT D "NIDDM" OR UT="NIDDM" OR IT="NIDDM" OR SH="NIDDM") | 75563 |
| 5 | FT=T2DM OR (CT D "T2DM" OR UT="T2DM" OR IT="T2DM" OR SH="T2DM") | 4641 |
| 6 | 2 OR 3 OR 4 OR 5 | 323993 |
| 7 | FT=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin") | 8825 |
| 8 | FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin") | 297373 |
| 9 | 7 AND 8 | 4563 |
| 10 | FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin") | 55 |
| 11 | FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin") | 55 |
| 12 | 9 OR 10 OR 11 | 4563 |
| 13 | 6 AND 12 | 3066 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---|----------|
| 14 | DT=Randomized controlled trial | 337637 |
| 15 | Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized? | 401318 |
| 16 | Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo? | 159804 |
| 17 | 14 OR 15 OR 16 | 631425 |
| 18 | 13 AND 17 | 996 |
| 19 | (18) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch | 948 |

Tabelle 4-105: DIMDI Suchstrategie Cochrane 1946 bis heute: am 24. Januar 2013

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | DIMDI |
| Datum der Suche | 24.01.2013 |
| Zeitsegment | CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 4 |
| Suchfilter | Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | CCTR93 | 677775 |
| 2 | 6 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=Metformin OR (CT D "Metformin" OR UT="Metformin" OR IT="Metformin" OR SH="Metformin") | 1679 |
| 8 | FT=Insulin OR (CT D "Insulin" OR UT="Insulin" OR IT="Insulin" OR SH="Insulin") | 16768 |
| 9 | 7 AND 8 | 1082 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 10 | FT=Insulin Metformin OR (CT D "Insulin Metformin" OR UT="Insulin Metformin" OR IT="Insulin Metformin" OR SH="Insulin Metformin") | 11 |
| 11 | FT=Insulin-Metformin OR (CT D "Insulin-Metformin" OR UT="Insulin-Metformin" OR IT="Insulin-Metformin" OR SH="Insulin-Metformin") | 11 |
| 12 | 9 OR 10 OR 11 | 1082 |
| 13 | 6 AND 12 | 767 |
| 14 | (13) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch | 730 |

Suchstrategien zur Suche nach RCT mit der alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren)

Die Suchstrategien sind in, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108 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 4-106: 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 IT="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"? OR SH="Dipeptidyl"#Peptidase 4 Inhibitor"?) | 4392 |
| 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 4-107: 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- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (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") | 75791 |

| | | |
|----|--|--------|
| | OR SH="NIDDM") | |
| 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 4-108: 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 | 7 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 |

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 |

| | |
|------------------------|---|
| 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 |

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

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin±Insulin

Die Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Insulin wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 durchgeführt.

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 12.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase] |
| Treffer | 181 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 12.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND Insulin AND Metformin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 78 |

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

Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der alternativen Vergleichstherapie

Die Studienregistersuche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 durchgeführt.

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 12.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND (Glimepiride OR Glibenclamide OR Glipizide OR Gliclazide OR Gliquidone OR sulfonylurea) AND (Sitagliptin OR Vildagliptin OR Linagliptin) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase] |
| Treffer | 62 |

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 Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitor eine eigene Suche durchgeführt werden:

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 12.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND Glimepiride AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 23 |

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glimepiride AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 7

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glimepiride AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 5

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glibenclamide AND Sitagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 1

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glibenclamide AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glibenclamide AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glipizide AND Sitagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 9

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glipizide AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 12.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Glipizide AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 13.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Gliclazide AND Sitagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 3

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 13.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Gliclazide AND Vildagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 4

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 13.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Gliclazide AND Linagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 13.2.2013
Suchstrategie Diabetes mellitus [Condition]
AND Gliquidone AND Sitagliptin [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 0

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND Gliquidone AND Vildagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND Gliquidone AND Linagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulfonyleurea AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 2 |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulfonyleurea AND Vildagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulfonylurea AND Linagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |
| | |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Sitagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 1 |
| | |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Vildagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |
| | |
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.2.2013 |
| Suchstrategie | Diabetes mellitus [Condition] AND sulphonylurea AND Linagliptin [Intervention] AND ALL [Recruitment status] |
| Treffer | 0 |

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 4-109: 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 | FREEMAN, M. K. & FREEMAN, M. K. 2011. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. P and T, 36, 807-812. | Keine RCT |
| 4 | GOLDENBERG, M. M. & GOLDENBERG, M. M. 2009. Pharmaceutical approval update. P and T, 34, 569-574. | Keine RCT |
| 5 | SCHEEN, A. J., RADERMECKER, R. P., SCHEEN, A. J. & RADERMECKER, R. P. 2010. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> , 375, 1410-1412. | Keine RCT |
| 6 | SCHMITZ, O. & SCHMITZ, O. 2008. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes - Still standing at the gate of dawn? <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 93, 375-377. | Keine RCT |
| 7 | WHALEN, K., ONGE, E. S., WHALEN, K. & ONGE, E. S. 2010. Saxagliptin (onglyza) for type 2 diabetes mellitus. <i>American Family Physician</i> , 81, 1483-1484. | Keine RCT |

Tabelle 4-110: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

| | Im Volltext ausgeschlossene Publikationen | Grund |
|----|---|----------------------------|
| 1 | Abraira, C., Duckworth, W. C., Moritz, T., et al. 2009. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: An interim report. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 11, 150-156. | falsche Vergleichstherapie |
| 2 | Chen, H. S., Hsiao, L. C., Wu, T. E., et al. 2008. Beneficial effects of insulin on glycemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. <i>Diabetes care</i> , 31, 1927-32. | falsche Vergleichstherapie |
| 3 | Fonseca, V. A., Theuma, P., Mudaliar, S., et al. 2006. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 20, 14-20. | keine relevanten Endpunkte |
| 4 | Gregorio, F., Ambrosi, F., Angelici, F., et al. 1989. Effect of metformin on body mass index, blood lactate and plasma glucose in type II diabetes mellitus. | Zu geringe Studiendauer |
| 5 | Groop, L., Widén, E., Franssila-Kallunki, A., et al. 1989. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> , 32, 599-605. | keine relevanten Endpunkte |
| 6 | Groop, L. & Widén, E. 1991. Treatment strategies for secondary sulfonylurea failure. Should we start insulin or add metformin? Is there a place for intermittent insulin therapy? <i>Diabète & métabolisme</i> , 17, 218-23. | keine relevanten Endpunkte |
| 7 | Heine, R. J., Scheen, A., Van Gaal, L., et al. 1995. Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure on oral hypoglycaemic agents. | falsche Vergleichstherapie |
| 8 | Kokic, S., Bukovic, D., Radman, M., et al. 2003. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure. <i>Collegium antropologicum</i> , 27, 181-7. | keine relevanten Endpunkte |
| 9 | Niazi, R. & Muzaffar, Z. 1998. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. <i>JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association</i> , 48, 336-8. | falsche Intervention |
| 10 | Papa, G., Fedele, V., Chiavetta, A., et al. 2008. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. <i>Acta diabetologica</i> , 45, 53-9. | falsche Intervention |
| 11 | Peacock, I., Tattersall, R. B., Peacock, I., et al. 1984. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset of diabetes: Tablets or insulin? <i>British medical journal</i> , 288, 1956-1959. | falsche Vergleichstherapie |
| 12 | Peacock, I., Hawkins, M. & Heptinstall, S. 1986. Platelet behaviour in non-insulin-dependent diabetes--influence of vascular complications, treatment and metabolic control. | falsche Vergleichstherapie |

| | | |
|----|--|----------------------------|
| | Thrombosis and haemostasis, 55, 361-5. | |
| 13 | Rodier, M., Colette, C., Gouzes, C., et al. 1995. Effects of insulin therapy upon plasma lipid fatty acids and platelet aggregation in NIDDM with secondary failure to oral antidiabetic agents. Diabetes Research and Clinical Practice, 28, 19-28. | keine relevanten Endpunkte |
| 14 | Turner, R. & Turner, R. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet, 352, 854-865. | falsche Vergleichstherapie |
| 15 | van Dieren, S., Czernichow, S., Chalmers, J., et al. 2012. Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14, 464-469. | falsche Intervention |
| 16 | Weng, J., Li, Y., Xu, W., et al. 2008. Effect of intensive insulin therapy on beta -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. The Lancet, 371, 1753-1760. | falsche Vergleichstherapie |

Tabelle 4-111: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für die alternative Vergleichstherapie

| | Im Volltext ausgeschlossene Publikationen | Grund |
|--|--|--------------|
| | nicht zutreffend | |

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 4-112 (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 4-113 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Datenquellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| D1680C 00003 (SAVOR-TIMI 53) | nein | ja | nein | nein | ja [NCT01107886] (ClinicalTrials.gov , 2013a)(ClinicalTrials.gov, 2013d)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012b)(ClinicalTrials.gov, 2012a)(ClinicalTrials.gov, 2013a) [EUCTR2009-017358-10-HU] (ICTRP Search Portal, 2013) | nein |
| CV1811 42 | nein | ja | ja | nein | ja [NCT01527747] (ClinicalTrials.gov , 2013b) | nein |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| -- | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1680L00006

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><u>Nach 24 Wochen:</u></p> <p>Das primäre Ziel: Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie haben.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des PPG-Wertes (gemessen 2 Stunden nach dem Frühstück) vom Ausgangswert bis Woche 24. - Veränderung des FPG-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24. - Veränderung des Patientenanteils, die einen HbA1c Wert <7% nach 24 Wochen erreichen. - Sicherheit und Verträglichkeit durch das Auftreten von AEs (einschl. Hypoglykämien), durch Ermittlung von Laborwerten, EKGs, Vital Signs, Körpergewicht und medizinischen Untersuchungen - Veränderungen der Nierenfunktion <p>Andere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des Gesamt-Cholesterins (TC), LDL-C und HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 24 - Patientenrelevante Endpunkte gemessen am EQ-5D-Fragebogen - Veränderung des Insulins, der C-Peptide und des Glukagons vom Ausgangswert bis Woche 24 |
| | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Internationale, multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte zweiarmige Phase-IIIb-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit | - Änderung des Studien Designs und Flow Charts sowie des |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | Begründung | <p>Einschlusskriteriums 3, um einen Einschluss für Patienten mit einer stabilen Metformindosis (bis zur maximalen Dosis) und Sulfonylharnstoffdosis seit mindestens 8 Wochen vor der ersten Visite zu ermöglichen (Metformin Dosis ≥ 1500 mg, Sulfonylharnstoff Dosis $\geq 50\%$ des empfohlenen Dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Studiendesigns und Flow Charts, um klarzustellen, dass die erste Visite zwischen 10 und 14 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wird und die Visite 3 / Randomisierung am Tag 0 erfolgt. AEs müssen ab der ersten Visite / Tag der Einverständniserklärung berichtet werden - Änderung der Einschlusskriterien, um klarzustellen, dass die HbA1c Messung bei der ersten Visite als Zugangsvoraussetzung gesehen wird. Ziel ist die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter zu erläutern sowie die Notwendigkeit für alle gebärfähigen Frauen darzustellen, während der Studie und 4 Wochen danach adäquate Kontrazeptiva zu benutzen mit dem Ziel das Risiko einer Schwangerschaft zu reduzieren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zu Visite 2 vorweisen und an jeder geplanten Visite danach. - Änderung der Ausschlusskriterien, um zu bestätigen, dass Laborwerte von Proben bei Visite 2 nur benutzt werden um die Zulassung zur Studie zu ermitteln. Probenwerte zu Visite 3 werden gegen die Ausschlusskriterien geprüft. Ziel ist es auch zu klären, dass Patienten mit Kontraindikationen gegen Metformin oder Sulfonylharnstoff sowie Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor der ersten Visite an einer interventionellen klinischen Studie teilgenommen haben, von der Studie ausgeschlossen werden sollen. - Änderung der Abbruchkriterien, um den selbstüberwachten FPG Prozess zur Festlegung, ob ein Patient die Abbruchkriterien gemäß Abschnitt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>6.5.1.1 erfüllt, zu klären. Ziel ist auch zu klären, dass für Patienten nur ein vorübergehendes Absetzen des zu untersuchenden Produktes erforderlich ist, wenn sie mit intravaskulären Kontrastmitteln behandelt werden. Das zu untersuchende Produkt soll für die gleiche Zeitdauer wie Metformin ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Definition der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Ziel ist es die Hy's Kriterien von AST oder ALT ≥ 3 x ULN begleitend mit Serum Total Bilirubin >2 x ULN oder die Evidenz einer Gelbsucht zu korrigieren, wie es für ein beschleunigtes Berichten gemäß FDA Anforderungen erforderlich ist. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Informed consent</p> <p>Männer und Frauen ab 18 Jahren</p> <p>Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Kombination von Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie für mindestens acht Wochen vor Visite 1 haben</p> <p>HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ bei der ersten Visite</p> <p>BMI ≤ 40 kg/m²</p> <p>Frauen im gebärfähigem Alter müssen sich verpflichten adäquate Verhütungsmethoden während der Studie und bis zu vier Wochen nach Studienende zu verwenden; negativer Schwangerschaftstest bei der zweiten Visite und jeder Visite danach</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Klinisch signifikante Auffälligkeiten bei medizinischen Untersuchungen oder Labortests, die nach der Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die erfolgreiche Studienteilnahme beeinträchtigen würden</p> <p>Schwangere und stillende Frauen</p> <p>Schlecht kontrollierbare Diabetes einschließlich Polyuria und Polydipsia mit mehr als 10% Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten vor der ersten Visite</p> <p>Vorerkrankungen an diabetischer</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Ketoazidose, hyperosmolares nichtketotisches Koma</p> <p>Derzeitiger oder innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite Gebrauch von Insulin, DPP-4-Inhibitor, GLP-1 Analoga (Exenatide oder Liraglutide) und/oder andere orale Anti-diabetische Zusätze (anders als Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Geschätzter CrCl-Wert <60 ml/min bei der zweiten Visite</p> <p>Kongestive Herzinsuffizienz nach der Definition der New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV und/oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%</p> <p>Aktive Lebererkrankung und/oder signifikante abnormale Leberfunktion definiert als AST >3 mal des oberen normalen Grenzwertes (ULN) und/oder ALT >3 mal ULN und/oder Bilirubin >2,0mg/dL (>34µmol) bei der zweiten Visite.</p> <p>Kreatinin Kinase ≥10 mal ULN bei der zweiten Visite</p> <p>Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden außerhalb der Ersatztherapie (erlaubt ist der inhalative, lokal injizierte und topische Gebrauch von Glukokortikoiden)</p> <p>Behandlung mit CYP3A4 Induktoren wie Carbamazepine, Dexamethasone, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin und St. John's Wort und/oder potente CYP3A4/5 Inhibitoren wie Delavirdine, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazole, Ketoconazole (topischer Gebrauch ist erlaubt), Nefazodone, Saquinavir und Telithromycin</p> <p>Patienten, die eine mögliche Allergie gegen das zu untersuchende Produkt oder gegen einen der Formulierungshilfsstoffe haben</p> <p>Kontraindikationen gegen die Therapie wie in der Packungsbeilage von Metformin oder Sulfonylharnstoff beschrieben einschließlich der Bedingungen, die zu einem erhöhten Risiko von Hypoxämie und Laktatazidose führen</p> <p>Vorerkrankungen an Haemoglobinopathien (Sichelzellenanämie oder Thalassämien, Sideroblastische Anämien)</p> <p>Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Visite</p> <p>Einbindung in die Planung und die Durchführung der Studie (gilt für das</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Personal von Astra Zeneca und Bristol-Myers Squibb sowie für das Personal an den Studienzentren)</p> <p>Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen vor der ersten Visite</p> <p>Spende von Blut, Plasma oder Trombozyten innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Visite</p> <p>Patienten, deren Teilnahme an der Studie nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko darstellen würde oder Patienten, die voraussichtlich eine erfolgreiche Beendigung der Studie nicht gewährleisten können</p> <p>Nach der Meinung des Prüfarztes vermutete oder bestätigte schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance</p> <p>Früherer Einschluss oder Randomisierung in die Studie</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 35 Zentren in sechs Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Australien - Korea - Indien - Thailand - Großbritannien - Kanada |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Während der Screening Periode (Visite 1 bis Visite 3) erhält jeder Patient Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie zur ersten Visite)</p> <p>Randomisierung bei Visite 3:</p> <p>Saxagliptin (5 mg täglich oral) + Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie bei der ersten Visite)</p> <p>versus</p> <p>Placebo (täglich oral) + Metformin + Sulfonylharnstoff (gleiche Dosis wie bei der ersten Visite)</p> <p>Nach Randomisierung (Visite 3) wird entweder eine 5mg Saxagliptin-Tablette oder eine Placebo-Tablette doppelblind morgens als Zusatztherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff verabreicht</p> <p>Saxagliptin oder Placebo und Metformin und Sulfonylharnstoff werden oral zu den Mahlzeiten, möglichst zur selben Tageszeit genommen.</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 24 Wochen:</u></p> <p>Das primäre Ziel:</p> <p>Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie haben.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des FPG-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24. - Veränderung des PPG-Wertes (gemessen 2 Stunden nach dem Frühstück) vom Ausgangswert bis Woche 24. - Veränderung des Patientenanteils, die einen HbA1c Wert <7% nach 24 Wochen erreichen. - Sicherheit und Verträglichkeit wie bestimmt <ul style="list-style-type: none"> - durch das Auftreten von AEs (einschließlich Hypoglykämien), - durch Ermittlung von Laborwerten – Veränderungen in der Nierenfunktion durch die Bestimmung von CrCl (Cockcroft Gault) und das Verhältnis von Urin Albumin zu Kreatinin - 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) - körperliche Vitalwerte (Puls und Blutdruck) - Körpergewicht - medizinische Untersuchungen <p>Andere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des Gesamt-Cholesterins (TC), LDL-C und HDL-C und Triglyceriden vom Ausgangswert bis Woche 24 - Patientenrelevante Endpunkte gemessen am EuroQoL-5 (EQ-5D)-Fragebogen |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Um einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen sind bei einer Power von 80% und einem zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05 (angenommen eines wirklichen Unterschiedes von 0,40% und einer Standardabweichung von 1,1%) 240 Patienten (120 Patienten pro Behandlungsgruppe) nötig. Bei einer angenommenen Drop-out Rate von 4% werden 250 Patienten für die Randomisierung benötigt. Wird ferner ein screening failure von 10% angenommen, sind 275 Patienten zum Screening notwendig. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Vorzeitiger Studienabbruch: - Entscheidung des Patienten - Sicherheitsgründe (Aufreten von unerwünschten Ereignissen) - schwere Non-Compliance gegenüber Studienprotokoll - Nicht korrekter Studieneinschluss - Patient kann nicht nachuntersucht werden (lost to follow-up) - Spezifische Abbruchkriterien bei zu verändernder Medikation oder abnormalen Laborparametern |
| 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 1:1, stratifiziert nach dem Land |
| 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 ein interactive voice/web response system (IVRS/IWRS) bei der dritten Visite 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. Zentren rufen bei Randomisierung direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) verblindet b) verblindet c) verblindet Doppel-Dummy-Medikation |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Identisches Design der Verpackung, Tabletten identisch in Größe, Farbe, Geruch und Geschmack |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Consented Analysis Set: Alle Patienten, die Ihre Einverständniserklärung unterschrieben haben und in die Studie eingeschlossen wurden</p> <p>Randomised Analysis Set: Alle Patienten, die in Woche 1 (Day0) in die doppelblinde Behandlung randomisiert wurden</p> <p>Safety Analysis Set: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des doppelblinden randomisierten Medikaments eingenommen haben</p> <p>Full Analysis Set: Alle randomisierten Patienten (wie randomisiert), die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Medikation eingenommen haben und die keinen fehlenden Ausgangswert und mindestens einen späteren Wert für mindestens einen Wirksamkeitsparameter haben</p> <p>Per Protokoll Analysis Set: Definiert als eine Untergruppe des Full Analysis Sets einschließlich der Patienten ohne Ausschlussgrund. Eine Per Protokoll Analyse wurde nur durchgeführt, wenn mehr als 10% der Patienten in einer doppelblinden Behandlung signifikant gegen das Studienprotokoll verstießen. Andernfalls wurde die Analyse des primären Endpunktes auf das Full Analysis Set begrenzt. Diese Ausschlüsse aus dem Per Protokoll Analysis Set schließt diejenigen Patienten ein (ist aber nicht auf diese begrenzt), - die aus dem Full Analysis Set ausgeschlossen sind, - die nicht-compliant mit dem Medikament sind - die ungenügende Wirksamkeitsdaten bzgl. des HbA1c-Wertes haben</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>- die signifikante Protokollverletzungen haben</p> <p><u>Methodik:</u> Wirksamkeit: Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Veränderung des HbA1c-Wertes bis zu Woche 24</p> <p>- Primärer Endpunkt: ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und HbA1c Anfangswert als Kovariable</p> <p>- Kontinuierliche sekundäre und andere relevante Variablen: ANCOVA-Modell für die Veränderungen zwischen Anfangswerten und Werten nach 24 Wochen mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und ihre jeweiligen Anfangswerte als Kovariablen</p> <p>- Binäre Variablen: Häufigkeiten, Verhältnisse und 95% Konfidenzintervalle. Vergleiche durch logistische Regressionsmodelle mit Behandlungsgruppe und Land als Effekte und wenn möglich Ausgangswert als Kovariable, zweiseitige p-Werte</p> <p>Primäres Verwenden des Full Analysis Sets</p> <p>Zeitverlauf von kontinuierlichen Variablen wird durch deskriptive Standardanalyse zu jedem geplanten Zeitpunkt beschrieben, zusätzlich deskriptive Statistik für die Veränderung vom Ausgangswert zu jedem geplanten Zeitpunkt nach dem Ausgangswert</p> <p>Sicherheit: Auswertung der unerwünschten Ereignisse, Labortestergebnisse, Vitalparameter und Elektrokardiogramme auf Basis von Häufigkeiten und Prozenten</p> <p>Inzidenzen von Hypoglykämien</p> <p>Zwischenauswertungen fanden nicht statt</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen wurden für Alter und Geschlecht durchgeführt |
| - | 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 | Exklusive Patienten mit Baseline Metformin Dosis < 1700 mg a.) 90 vs. 90 b.) 90 vs. 90 c.) 90 vs. 90 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---------------------------------|
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow Chart (Abbildung 14) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | 06/2010 – 06/2011 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Regulär beendet |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

HbA1c: glykiertes Hämoglobin, PPG: Postprandial Glucose, FPG: Fasting plasma glucose, AE: Adverse events, EKG: Elektrokardiogramm, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, EQ-5D: EuroQoL-5, AST: Aspartat Aminotransferase, ALT: Alanin Aminotransferase, ULN: Upper limit of normal, FDA: Food and Drug Administration, BMI: Body-Mass-Index, DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4

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

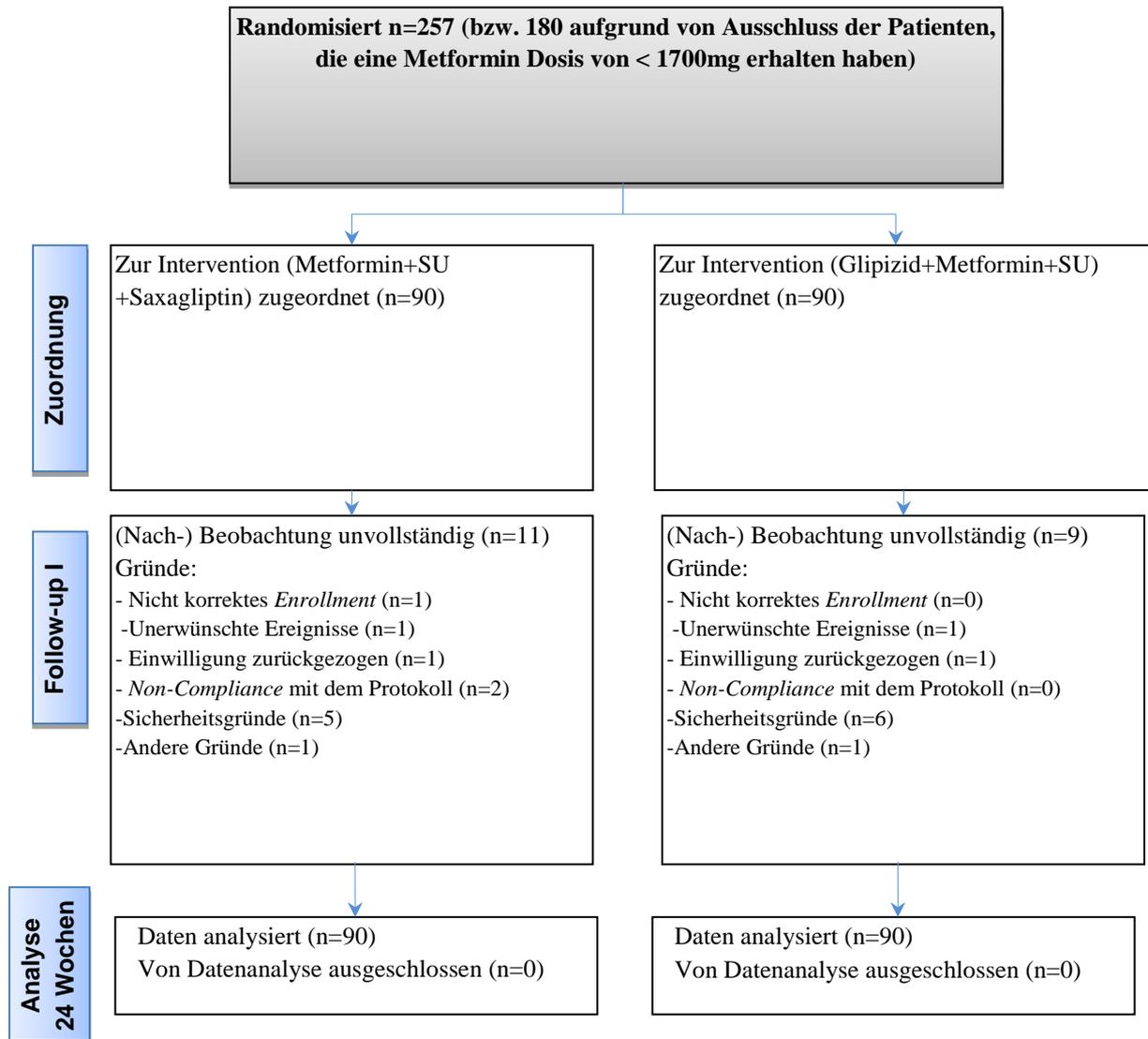


Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie D1680L00006

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calle-Pascual et al. 1995

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | die geeignetste Therapie unter drei Möglichkeiten (Insulin-Zn vs. Sulfonylharnstoff+Metformin vs. Sulfonylharnstoff+Acarbose) zu finden für Typ-2-Diabetiker nach Sekundärversagen auf Sulfonylharnstoffe |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | vergleichende Studie, keine weiteren Angaben; Zuteilungsverhältnis 1:1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | nicht zutreffend |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Patienten mit Typ-2-Diabetes: mindestens zwei Jahre nach Diagnose Typ-2-Diabetes mindestens ein Jahr unter Therapie mit Sulfonylharnstoff davon mindestens sechs Monate unter Therapie mit der maximalen Dosierung (Glipizid 20 mg/Tag bzw. Entsprechendes) mehr als zwei HbA1c-Werte >7% (>Mittelwert+4 SDM) innerhalb der letzten sechs Monate Nüchternblutglukosewert im Plasma >140 g/dl keine weiteren Behandlungen <u>Ausschlusskriterien:</u> nicht näher beschrieben |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | nicht beschrieben |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Gruppe A: Zn-Insulin 0,3 IE/kg Körpergewicht/Tag (Gabe zwischen 22 und 23 Uhr) Gruppe B: Metformin 850 mg/Tag zusätzlich zu Sulfonylharnstoff Gruppe C: Acarbose 100 mg zusätzlich zu Sulfonylharnstoff in der normalen Dosierung vor dem Frühstück, Mittag- und Abendessen |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden | Wirksamkeit: <u>Primäres Zielkriterium:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Änderung des HbA1c-Wertes <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Körpergewicht Verhältnis Taille zu Hüfte Blutdruck Lipoprotein Profil: Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Apolipoprotein A und B Insulinsensitivität Glukose-Toleranz-Test Verträglichkeit und Sicherheit: unerwünschte Ereignisse Hypoglykämien |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | insg. 36 Patienten zwölf Patienten pro Gruppe, davon je sechs männlich und sechs weiblich |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | nicht beschrieben |
| 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 | Verteilung in die drei Gruppen: erster Patient in Gruppe A, zweiter in Gruppe B, dritter in Gruppe C, vierter in Gruppe A, u.s.w. |
| 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? | nicht berichtet, vermutlich nicht verblindet |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | keine nähere Angabe |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--|
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die statistischen Analysen wurden mit dem BMDP Programm Packet der Universität von Los Angeles, California durchgeführt. Das BMDP3D Programm wurde benutzt, um die Differenzen in den einzelnen Gruppen zu Anfang und zu Ende der Studie zu vergleichen. Das BMDP7D wurde benutzt, um die Differenzen zwischen den Gruppen zu bestimmen. Das erste Programm nutzt den Student's t-Test für gepaarte oder ungepaarte Daten, je nachdem, ob die Varianzen gleich sind oder nicht. Das zweite nutzt den Student-Newman-keul's multiple means comparison test. |
| 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 Flowchart (Abbildung 15) |
| 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) 36 b) und c) 36 Patienten |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | siehe Flowchart (Abbildung 15) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Patienten wurden über einen Zeitraum von vier Monaten einmal pro Monat untersucht. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Zn Zink; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; SDM standard deviation of mean; HDL high density lipoprotein; IE: Internationale Einheiten

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

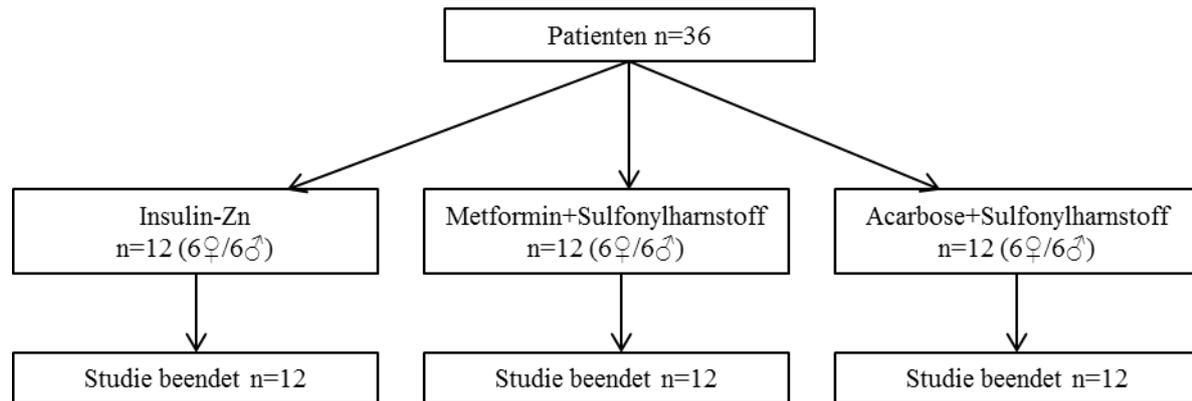


Abbildung 15: Patientenfluss in der Studie Calle-Pascual et al. 1995

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kvapil et al. 2006

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der erreichbaren glykämischen Kontrolle durch Behandlung mit biphasischen Insulin Aspart 30 (BIAsp 30) in Monotherapie versus BIAsp30+Metformin versus Glibenclamid+Metformin in Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Therapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle haben |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | multinationale Parallelstudie mit offenem Label, Zuteilungsverhältnis 1:1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | nicht zutreffend |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Patienten mit Typ-2-Diabetes, die für einen Zeitraum von mindestens einen Monat mindestens 850 mg Metformin pro Tag erhalten haben und damit keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. <u>Ausschlusskriterien:</u> signifikante medizinische Probleme, wie z. B. proliferative Retinopathie, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, wiederholt auftretende schwere Hypoglykämie, Herzerkrankung, Anämie, Einnahme von Medikamenten, die mit dem Glukosemetabolismus interferieren |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Studienorganisation in Frankreich; Durchführung in elf Ländern: Dänemark, Frankreich, Griechenland, Kroatien, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Tschechische Republik und Ungarn |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | BIAsp 30 Monotherapie BIAsp 30+Metformin Glibenclamid+Metformin Die initiale tägliche Dosis von BIAsp 30 war 0,2 U/kg Körpergewicht pro Tag in der BIAsp 30+Metformin Gruppe und 0,3 U/kg in der BIAsp 30 Mono Gruppe. Die Hälfte der Dosis wurde unmittelbar vor dem Frühstück, die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>andere Hälfte unmittelbar vor dem Abendessen injiziert. Die gesamte tägliche Dosis wurde alle 1-7 Tage individuell titriert in Stufen von 2-4 U pro Injektion. Die Frühstücks-Insulindosis wurde auf Basis der Glukosewerte nach Frühstück und vor Abendessen angepasst (zielgesetzter Bereich 5-8 mmol/l), während die Abenddosierung an die Glukosewerte nach Abendessen, Nacht und vor Frühstück angepasst wurde (zielgesetzter Bereich 5-8 mmol/l).</p> <p>In der Sulfonylharnstoff-Gruppe wurde mit einer Glibenclamid Behandlung von 1,75 mg einmal täglich morgens gestartet und sukzessive alle 3-7 Tage in 1,75 mg Schritten erhöht bis auf ein Maximum von 10,5 mg. Wo die tägliche Dosis das Maximum überschritt, wurden 7 mg morgens und der Rest abends gegeben.</p> <p>Nach der Randomisierung wurden alle Patienten von ihrem normalen Metformin auf Metformin umgestellt, das von der Studien-Koordination (Glucophage, Lipha, Frankreich) zur Verfügung gestellt wurde. Die durchschnittliche tägliche Metformin Dosis blieb während der gesamten Studie in beiden Kombinationstherapie-Gruppen bei der Vor-Studiendosierung mit etwa 1660 mg (Range 500-3000 mg) pro Tag. Metformin wurde in Tablettenform gegeben, die 500 oder 850 mg Metformin Hydrochlorid enthielten. Wenn mit einer Kombination aus 500 und/oder 850 mg Tabletten die exakte Vor-Studiendosierung nicht erreicht werden konnte, wurde die Kombination genommen, die der Vor-Dosis am nächsten kam. Metformin wird normalerweise auf Basis der individuell maximal verträglichen oder maximal effektiven Dosis titriert. Die durchschnittliche Dosierung, die in der Studie verwendet wurde, bewegte sich im normalerweise verschriebenen Bereich.</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>Wirksamkeit:</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 16</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Acht-Punkte-Blutglukose-Profil Gewicht Triglyzeride HDL-Cholesterin</p> <p>Verträglichkeit und Sicherheit: unerwünschte Ereignisse</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Hypoglykämien |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | insg. 341 Patienten BIAsp 30: n=107 BIAsp 30+Metformin: n=108 Glibenclamid+Metformin: n=114 |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Eine Berechnung der Power wurde durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c zu Studienende) indem man die Standardabweichung der Differenz innerhalb eines Patienten (0,85% Einheiten) benutzte, die aufgrund einer früheren Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes geschätzt wurde. Es wurde angenommen, dass sich 10-15% der Patienten von der Studie zurückziehen und deshalb 450 Patienten (150 in jeder Behandlungsgruppe) eine ausreichende Power (>90%) ergeben, um eine Differenz von 0,35% im Langzeit glykämischen Level zwischen einer der drei Behandlungsgruppen nachzuweisen. |
| 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 | Die Randomisierung wurde mit einem telefonischen Randomisierungssystem (Interactive Voice Response System) durchgeführt. |
| 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 | Interactive Voice Response System, das nach einer vordefinierten Randomisierungsliste automatisch die Behandlung zuteilte. |
| 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) und b) nicht verblindet c) nicht berichtet |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht relevant, da Studie nicht verblindet |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Der HbA1c-Wert zu Studienendpunkt wurde mit ANOVA analysiert, mit Behandlungsregimen und Land als fixe Effekte und HbA1c-Ausgangswert als Kovariate.</p> <p>Jeder der Acht-Punkte Glukose Messwerte wurde individuell analysiert mit demselben Model wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Gewicht, Triglyzeride und HDL-Cholesterin wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen bewertet, die Behandlungsregimen, Untersuchungszeitpunkt, Land und Interaktion Untersuchungszeitpunkt zu Behandlung als fixe Effekte und Ausgangswert als Kovariate einschloss.</p> <p>Die Anzahl an schwachen Hypoglykämien und die Gesamtzahl an Hypoglykämien (schwach, schwer und nur Symptome) wurden mit einem log linearen Poisson Regressionsmodel analysiert mit Behandlung und Land als Faktoren. Da nur wenige Hypoglykämien auftraten, wurden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt.</p> <p>Alle Analysen basierten entweder auf dem intention-to-treat (ITT) Datenset (n=329) oder auf Subpopulationen der ITT Population.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden für behandelte Teilnehmer aufgezeichnet (Safety Population, n=329), die der ITT Population entsprach.</p> <p>Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit wurden nach den EMEA Leitlinien für die Anpassung von Ausgangswert Kovariate analysiert.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Post-hoc Analysen für den primären Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte wurden für Subpopulationen, basierend auf der glykämischen Kontrolle zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, durchgeführt. Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von $\geq 9,0\%$ und einem entsprechenden durchschnittlichen Plasma-Glukosewert von etwa 13,5 mmol/l wurden als schlecht kontrolliert unter Metformin (n=193) und Patienten mit HbA1c $< 9,0\%$ als gut kontrolliert (n=136) definiert.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | siehe Flowchart (Abbildung 16) |
| 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) n=341 BIAsp mono n=111 BIAsp+Metformin n=116 Glibenclamid+Metformin n=114 b) n=329 BIAsp mono n=107 BIAsp+Metformin n=108 Glibenclamid+Metformin n=114 c) n=329 BIAsp mono n=107 BIAsp+Metformin n=108 Glibenclamid+Metformin n=114 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | siehe Flowchart (Abbildung 16) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen untersucht. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HDL high density lipoprotein; BIAsp: Biphasic Insulin Aspart

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

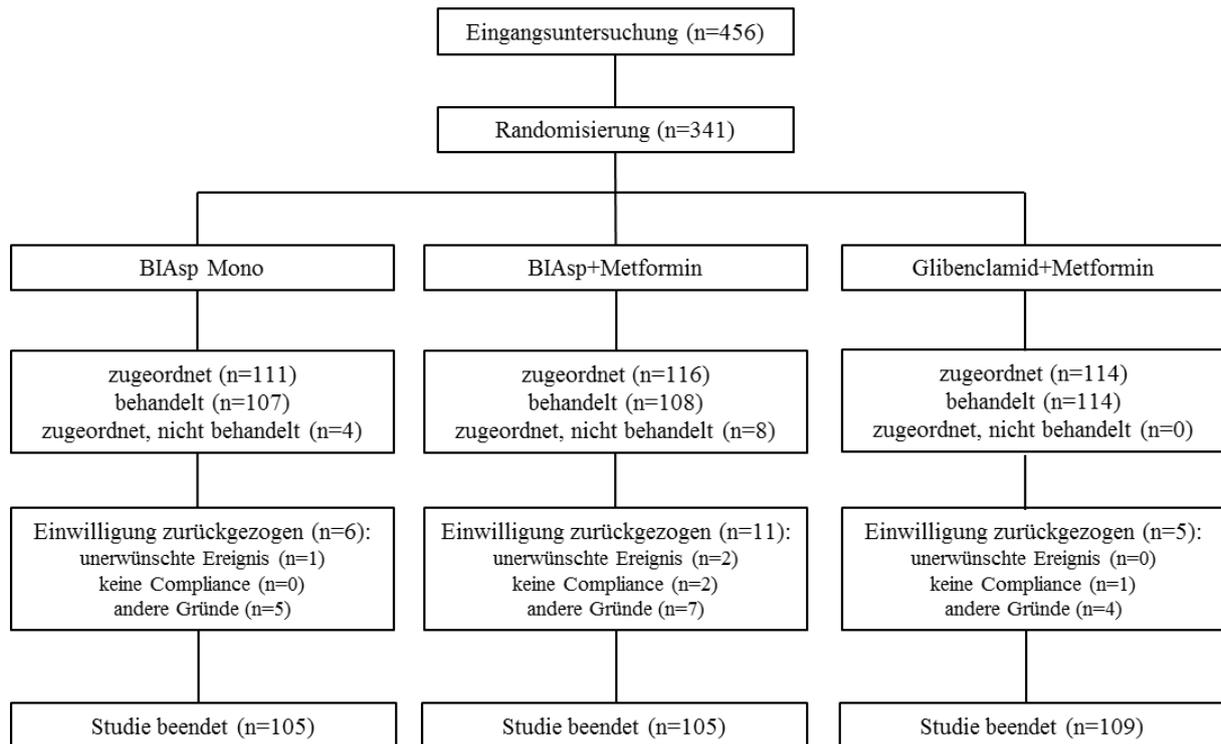


Abbildung 16: Patientenfluss in der Studie Kvapil et al. 2006

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Malone et al. 2003

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Studienziel war der Vergleich der glykämischen Reaktion bei Verabreichung einer zweimal täglichen Dosis Insulin Lispro Mixtur (25% Insulin Lispro und 75% Insulin Lispro Protamine Suspension)+Metformin mit Glibenclamid+Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die durch eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum unzureichend kontrolliert waren. |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | randomisierte, multizentrische, zweiarmlige Parallelstudie mit offenem Label. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Nach Beginn der Studie wurden keine Änderungen vorgenommen |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes im Alter von 30-75 Jahren, mit einem BMI <45 kg/m ² , die unzureichend kontrolliert waren und einen HbA1c >125% über dem Normalwert hatten; Patienten mussten vor der Studie für mindestens drei Monate ein orales Antidiabetikum als Monotherapie eingenommen haben, nämlich entweder Metformin oder Sulfonylharnstoff der zweiten Generation in der maximalen klinisch-effektiven Dosierung für mindestens 30 Tage. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 56 Zentren in 14 Ländern |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Nach einer zweiwöchigen Lead-in-Phase, in der die Patienten entweder mit Glibenclamid oder Metformin behandelt wurden, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Sie erhielten zweimal täglich eine Dosis Mix25 (25% Insulin Lispro und 75% Insulin Lispro Protamine Suspension)+Metformin oder zweimal täglich eine Dosis Glibenclamid+Metformin (die Metformin-Dosis wurde jeweils so dosiert, dass ab Woche 4 die Patienten zwischen 1500 mg und 2550 mg/Tag erhielten). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 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 | Primäres Zielkriterium: Veränderungen des HbA1c Sekundäre Zielkriterien: Patientensymptome, hypoglykämische Vorfälle, FPG und PPG (1h und 2h), Patientenzufriedenheit |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen vorgenommen |
| 7 | Fallzahl | Anzahl der randomisierten Patienten: 597 Mix25+Metformin: 296 Glibenclamid+Metformin: 301 |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Gesamtanzahl der Patienten wurde festgelegt, um angemessene Power zu erhalten, die Unterschiede innerhalb jedes Stratum in der Verbesserung des HbA1c zu ermitteln. Es wurde eingeplant mindestens 240 Patienten von jeder Therapie vor Studienbeginn zu randomisieren, um eine 63-80%-ige Power für eine Behandlungsdifferenz von 0,4% für jedes Stratum und eine 78%-igen Power für eine Gesamtdifferenz von 0,3% zu erreichen. |
| 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) | Stratifiziert wurde nach den Therapien vor der Studie (Metformin oder Sulfonylharnstoff). |
| 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? | Randomisierung wurde von der Studienorganisation durchgeführt und stratifiziert. |
| 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 | a) und b) nicht verblindet c) nicht berichtet |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht relevant, da Studie nicht verblindet |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Statistische Analysen wurden mit SAS Version 6.09 durchgeführt inklusive eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzlevel von 0,05.</p> <p>Für die Primäranalysen wurden die Daten jedes Patienten (LOCF) verwendet und Vergleiche wurden nach erhaltener Behandlung gemacht.</p> <p>HbA1c und Körpergewicht wurden nach Wirkung der Behandlung und länderspezifisch mit Typ III Summe der Quadrate eines ANOVA-Modells durchgeführt. (Daten von weniger als 10 Patienten eines Landes wurden mit den Daten eines geographischen Nachbarlandes gepoolt)</p> <p>Glukosewerte gewonnen aus Untersuchungsmahlzeiten und aus selbstkontrollierten Glukose-Profilen wurde mit Hilfe eines ähnlichen ANOVA-Modells durchgeführt.</p> <p>Die Inzidenz (Prozentsatz an Patienten) von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und Hypoglykämien wurden mit dem Fisher´s Exakt-Test analysiert. Die Rate an Hypoglykämien (Auftreten/Patient/30 Tage) wurden mit einem gewichteten ANOVA Model mit Behandlung und Land als Effekte analysiert.</p> <p>Die Patientenzufriedenheit wurde mit Hilfe einer Likert Skala (unter Gebrauch eines kumulativen Logit-Modells) analysiert, die nur die Behandlungswirksamkeit einschloss.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppen, nach Ländern sortiert, führten zusätzlich eine standardisierte Untersuchungsmahlzeit durch und erstellten ein Glukoseprofil (es wurde morgens, mittags, abends vor und nach dem Essen und zur Schlafenszeit und um 3.00h gemessen). |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart (Abbildung 17) |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention | a), b) und c) n=597 Mix25+Metformin n=296 Glibenclamid+Metformin n=301 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--|
| | erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart (Abbildung 17) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Nach einer Run-in Phase von zwei Wochen wurden die Patienten über einen Zeitraum von 16 Wochen beobachtet. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | reguläres Ende |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

HbA1c: glykiertes Hämoglobin, FPG: fasting plasma glucose, PPG: Postprandial Glucose

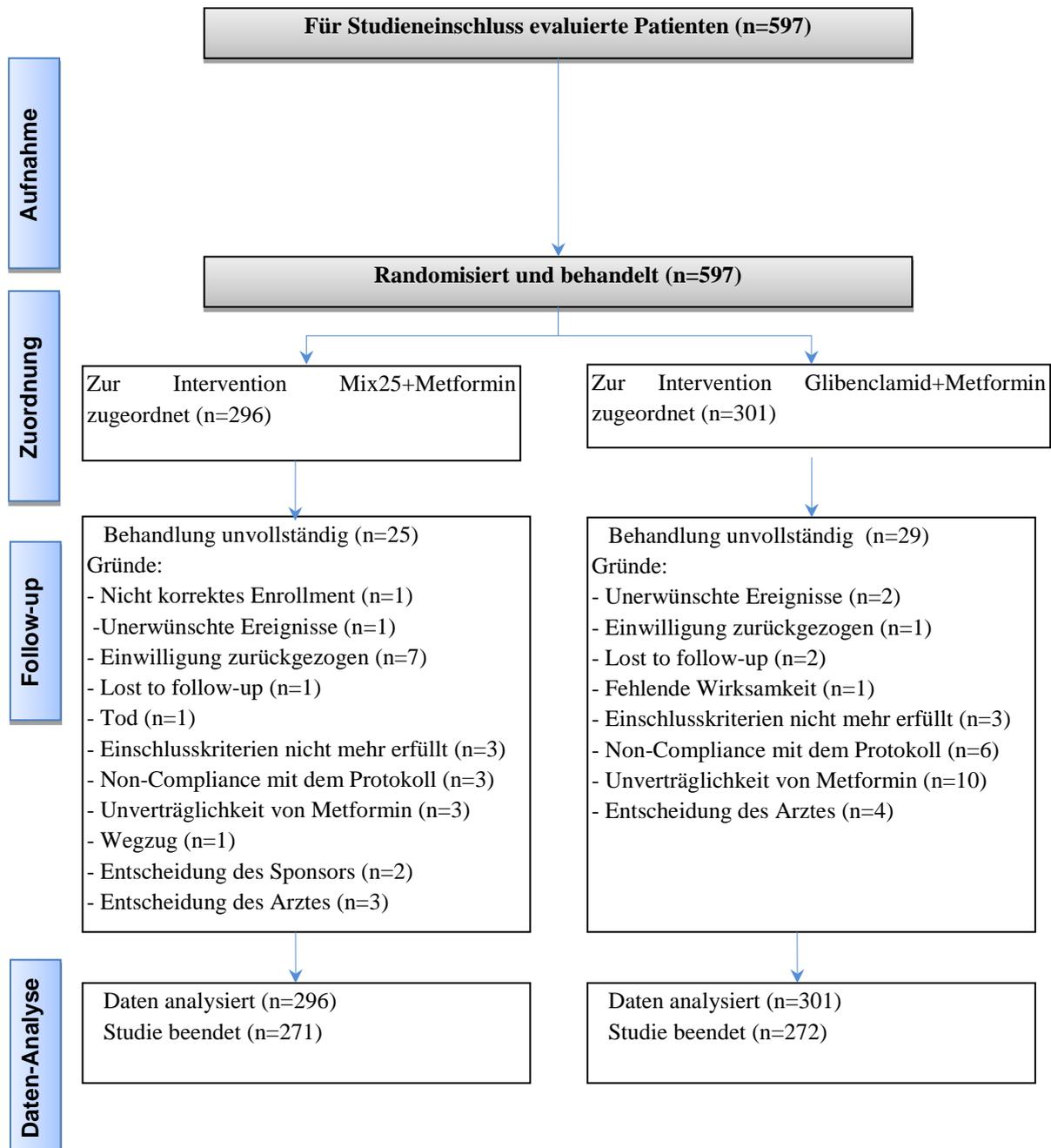


Abbildung 17: Patientenfluss in der Studie Malone et al. 2003

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hermansen et al. 2007

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Behandlung mit dem hochselektivem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Glimepirid Monotherapie oder in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie mit einer einfachblinden Placebo Run-in Phase gefolgt von einer doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase, 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><u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Männer und Frauen im Alter von mindestens 18 und höchstens 75 Jahren mit Typ-2-Diabetes, die a) bereits mit Glimepirid (in jeder Dosierung) allein oder in Kombination mit Metformin (in jeder Dosierung) behandelt wurden b) ein anderes OAD in Mono-, Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie erhielten c) innerhalb der letzten acht Wochen kein OAD einnahmen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Typ-1-Diabetes; Behandlung mit Insulin innerhalb der letzten acht Wochen vor Eintrittsuntersuchung; renale Dysfunktion (Kreatinin-Clearance <45 ml/min bzw. <60 ml/min bei Therapie mit Metformin); Hypersensitivität, Intoleranz oder Kontraindikation gegen Glimepirid, anderen Sulfonylharnstoff-Substanzen, Metformin oder Pioglitazon (als Rescue-Therapie in die Studie eingeschlossen)</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | keine Angabe |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen | Sitagliptin 100 mg bzw. Placebo einmal täglich zusätzlich zu Glimepirid allein oder in Kombination mit Metformin in einer stabilen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Dosierung</p> <p>Patienten mit HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$, die bereits mindestens 10 Wochen mit Glimperid in einer stabilen Dosierung (≥ 4 mg/Tag bis maximal 8 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag bis maximal 3000 mg/Tag) behandelt waren, kamen in eine zweiwöchige, einfachblinde Placebo Run-in Phase.</p> <p>Bei Patienten ohne OAD Medikation mit einem HbA1c $\geq 9\%$, Patienten unter Monotherapie mit anderen OAD mit HbA1c $\geq 7,5\%$ sowie Patienten unter Zwei- oder Dreifachtherapie mit anderen OAD mit HbA1c $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,5\%$ wurde die Behandlung auf Glimperid allein oder in Kombination mit Metformin umgestellt. Es folgte eine Dosis-Titrationsphase für bis zu vier Wochen und dann eine Dosis-stabilisierungsphase von bis zu 10 Wochen. Wenn der HbA1c danach bei $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ lag, folgte eine zweiwöchige, einfachblinde Placebo Run-in Phase.</p> <p>Bei Patienten, die während der Run-in Phase eine adäquate Compliance ($\geq 75\%$) hatten, wurden die Ausgangswerte erhoben und eine Randomisierung über IVRS in einer 1:1 Ratio durchgeführt: Sitagliptin 100 mg oder Placebo einmal täglich zusätzlich zu Glimperid allein oder in Kombination mit Metformin in einer stabilen Dosierung</p> <p>Während der 24-wöchigen Behandlungsdauer: Patienten, bei denen spezifische senkende glykämische Ziele (FPG >270 mg/dl zwischen Randomisierung und Woche 6, FPG >240 mg/dl nach Woche 6 bis Woche 12, FPG >200 mg/dl nach Woche 12 bis Woche 24) nicht erreicht wurden, erhielten eine open-label Rescue Therapie (Pioglitazon 30 mg/Tag) bis zur Beendigung der Studie. Diese Patienten verblieben in der Studie für zusätzliche Erfahrungen in Bezug auf die Sicherheit der Kombination von Sitagliptin und Glimperid\pmMetformin. Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte bei Patienten, wenn sie unter mindestens vierwöchiger Rescue-Therapie standen und die FPG konsistent >200 mg/dl lag.</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) | <p>Wirksamkeit</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Die Änderung des HbA1c-Wertes zwischen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Ausgangswert und Woche 24</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>FPG: Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p>Plasma Lipide: Änderung in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 24 (TC, LDL-C, TG, HDL-C und non-HDL-C)</p> <p>β-Zellfunktion</p> <p>HOMA-Insulin Resistance</p> <p>quantitativer Insulin Sensitivitäts-Check Index</p> <p>Bestimmung der Änderung des HbA1c-Ausgangswertes unter einigen präspezifizierten Subgruppen, darunter HbA1c-Ausgangswert Level (größer, kleiner, gleich Mittelwert und über die Kategorien <8%, ≥8% und <9%, ≥9%), vorheriger OAD Status, Geschlecht, Rasse, Alter (größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert), BMI (größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert), Diabetes-Dauer, HOMA-IR, HOMA-β (jeweils größer, kleiner, gleich Ausgangsmittelwert) und metabolisches Syndrom</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <p>klinische Untersuchung</p> <p>Vitalzeichen</p> <p>12-Kanal EKG</p> <p>Laborparameter zur Sicherheit: Hämatologie (großes Blutbild, Differentialblutbild, absolute Anzahl an Neutrophilen), klinische Chemie (einschließlich Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase, Gesamt-Bilirubin und Alkalinphosphatase) und Urinstatus unerwünschte Ereignisse (von besonderem Interesse: Hypoglykämien und gastrointestinale AEs wie abdominaler Schmerz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall)</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | <p>Anzahl an untersuchten Patienten: 1098</p> <p>Anzahl der randomisierten Patienten: 441</p> <p>Sitagliptin n=222</p> <p>Placebo n=219</p> |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Studie wurde so aufgebaut, dass eine wahre Differenz von 0,5% im Mittelwert Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zwischen Sitagliptin und Placebo für einen zweiseitigen Test bei $\alpha=0,05$ mit einer Power von >99% für die gesamte Kohorte und >90 für jedes Stratum erfasst werden kann.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte bei Patienten, wenn sie unter mindestens vierwöchiger Rescue-Therapie standen und die FPG konsistent >200 mg/dl lag. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | computergesteuerte Randomisierung interactive voice response system |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratum 1: Glimperid Stratum 2: Glimperid+Metformin |
| 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 | interactive voice response system |
| 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? | interactive voice response system zur Überwachung der Registrierung, Bestimmung der Studienmedikation und Gewährleistung, dass annähernd 50% der Patienten jedem Stratum zugeordnet werden |
| 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? | doppelblinde Durchführung interactive voice response system |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht näher beschrieben |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Änderung des HbA1c vom Ausgangswert zu Woche 24 wurde mit dem Kovarianz Model (ANCOVA) analysiert. Die Analysen wurden angepasst an die HbA1c Ausgangswerte und Stratum (mit oder ohne Metformin-Therapie bei der 3. Visite). Wirksamkeitsanalysen wurden mit der Population „alle Patienten, die behandelt wurden“ (all-patients-treated, APT) durchgeführt, die aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und von denen der Ausgangswert und mindestens ein Wert nach dem Ausgangswert vorhanden war. Fehlende Daten wurden nach der last-observation-carried-forward Methode behandelt. Die Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo im HbA1c-Wert und anderen Wirksamkeitsendpunkten wurden ermittelt, indem man den Unterschied des |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Mittelwerts (oder Änderung des Prozentsatzes) im least squares (LS) vom Ausgangswert zu Woche 24 bestimmt hat. Die gesamte Kohorte (beide Strata zusammengefasst) wurde als primäre Wirksamkeitspopulation analysiert, zusätzliche key-Analysen schlossen alle primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte für jedes Stratum individuell ein. Der Anteil an Patienten, die das Ziel HbA1c <7,0% an Woche 24 erreicht hatten, wurde unter den Behandlungsgruppen verglichen. Ein ANCOVA Model wurde benutzt, um die Konsistenz des HbA1c senkenden Effekts von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo innerhalb der vordefinierten Subgruppen zu bestimmen indem man die Mittelwerts-Differenzen der between-group LS und die 95% Konfidenzintervalle untersuchte.</p> <p>Eine time-to-glycaemic-rescue Analyse wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer und log-rank-Test durchgeführt. Der Anteil an Patienten, die eine glykämische Rescue-Therapie erhielten, wurde in den Behandlungsgruppen verglichen. Um den Einfluss der rescue-Therapie auf die Vergleiche in der Wirksamkeit zu vermeiden, wurden Daten, die nach Beginn der Pioglitazon Rescue Therapie erhoben wurden als fehlend behandelt.</p> <p>Sicherheit- und Verträglichkeits-Analysen wurden mit der all-patients-as-treated Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben, einschloss. Bewertete Sicherheitsparameter schlossen AEs, Laborwerte zur Sicherheit, Körpergewicht, Vitalzeichen und EKG ein. Daten, die nach Beginn einer Rescue-Therapie erhoben wurden, wurden aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Inferential testing wurde für die Differenzen zwischen den Gruppen durchgeführt bezüglich Hypoglykämie, bestimmten gastrointestinalen AEs und Änderung des Körpergewichts.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Für jeden Subgruppenfaktor wurden im ANCOVA Model die Bedingungen für Behandlung, Stratum, Subgruppe, Interaktion treatment-by-subgroup und HbA1c-Ausgangswert berücksichtigt. Für den Subgruppenfaktor vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus wurde das Stratum nicht in das ANCOVA Model |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | eingeschlossen. Es wurde kein formales treatment-by-subgroup testing durchgeführt um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu beurteilen. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | siehe Flowchart (Abbildung 18) |
| 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) randomisierte Patienten: 441 Stratum 1 (Glimperid): 212 Stratum 2 (Glimperid+Metformin): 229 b) Behandlung erhalten: Sitagliptin: 222 (106 in Stratum 1, 116 in Stratum 2) Placebo: 219 (106 in Stratum 1, 113 in Stratum 2) c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Sitagliptin: 222 Placebo: 219 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | siehe Flowchart (Abbildung 18) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Patienten erhielten nach einer eventuellen Dosis-Titrations- (bis zu vier Wochen) und Dosis-Stabilisierungs-Phase (bis zu 10 Wochen) eine zweiwöchige Run-in Phase und wurden danach während der Behandlungsphase über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt. Start der Studie: April 2005 Ende der Studie: Januar 2007 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

DPP-4 dipeptidyl peptidase-4; OAD oral hypoglycaemic agents; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; FPG fasting plasma glucose; TC total cholesterol; LDL-C low-density lipoprotein cholesterol; TG triglycerides; HDL-C high-density lipoprotein cholesterol; HOMA homeostasis model assessment; BMI body mass index; EKG Elektrokardiogramm

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

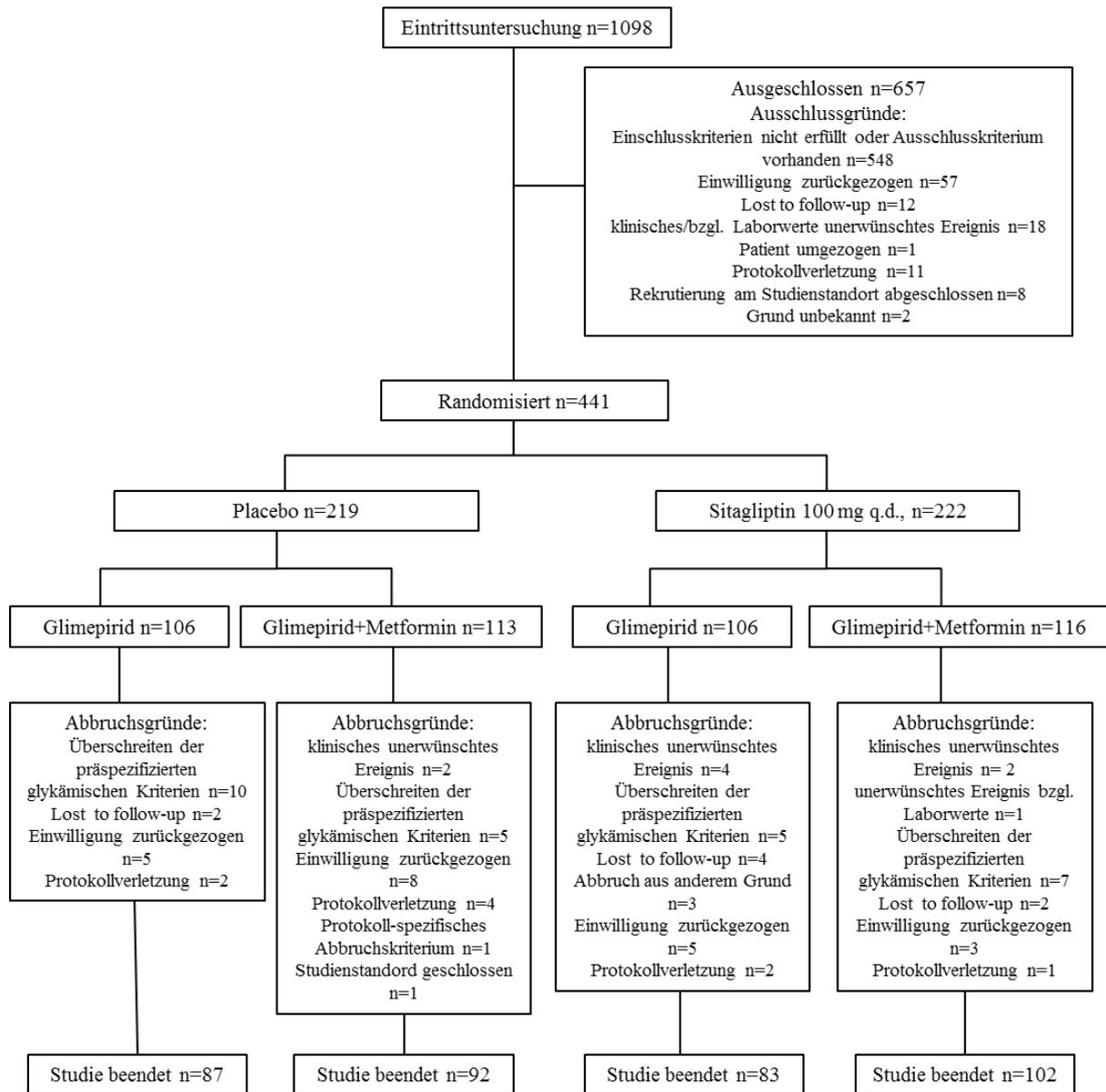


Abbildung 18: Patientenfluss in der Studie Hermansen et al. 2007

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Owens et al. 2011

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des DPP-4-Inhibitors Linagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Kombinationsbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoffen eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | multizentrale, randomisierte, doppelblinde Parallelstudie; Zuteilungsverhältnis 3:1 |
| 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><u>Einschlusskriterien:</u> Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Patienten mit Typ-2-Diabetes: ≥18 und ≤80 Jahre BMI ≤40 kg/m² HbA1c ≥53 mmol/mol (≥7,0%) und ≤86 mmol/mol (≤10,0%) unter Therapie mit ≥1500 mg Metformin (oder die maximal tolerierte Dosis) und Sulfonylharnstoffen in der maximal tolerierten Dosierung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> klinischer Zustand des Patienten interferiert nach Meinung des Prüfarztes mit Teilnahme; Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten sechs Monate vor der Registrierung; eingeschränkte Leberfunktion; Nierenversagen oder eingeschränkte Nierenfunktion; akute oder chronische metabolische Azidose; angeborene Galaktoseintoleranz; Stillzeit oder Schwangerschaft; Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1 Analogen, Insulin oder Medikamente zum Abnehmen innerhalb der letzten drei Monate vor der Registrierung;</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 100 Studienzentren in 11 Ländern |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | zweiwöchige Placebo Run-in Phase, danach Randomisierung: Linagliptin 5 mg oder Placebo einmal täglich |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen Alle Patienten erhielten ein Blutglukosegerät zur Selbstkontrolle und die entsprechende Einweisung in die Benutzung des Gerätes sowie eine Diätberatung. |
| 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>Wirksamkeit: <u>Primäres Zielkriterium:</u> Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Ausgangswert und Woche 24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Anteil an Teilnehmern, die nach 24 Wochen einen HbA1c-Wert von <48 oder <53 mmol/mol (<6,5 bzw. <7%) erreichten; Anteil an Teilnehmern, die nach 24-wöchiger Behandlung eine Reduktion des HbA1c-Wertes um ≥ 6 mmol/mol ($\geq 0,5\%$) erreichten; Änderung des Nüchtern-Glukosewertes im Plasma vom Ausgangswert <u>weitere Endpunkte:</u> Einsatz der Rescue-Medikation; Nüchtern-Insulinwert im Plasma; HOMA-β, HOMA IR und disposition index; Änderungen im Körpergewicht; Änderungen im Taillenumfang Änderungen der Plasmalipide Verträglichkeit und Sicherheit: Inzidenz und Intensität von unerwünschten Ereignissen; Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen; klinische Untersuchung; Vitalzeichen (Blutdruck und Puls); 12-Kanal EKG; klinische Laborwerte</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | registriert: 1598 in die Placebo Run-in Phase aufgenommen: 1136 randomisiert: Linagliptin: 793 Placebo: 265 |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Probengröße von 800 Patienten (600 Linagliptin, 200 Placebo), um eine Power von >99% zu erreichen, die einen Behandlungsunterschied von 0,7% erfasst, bei einer angenommenen Standardabweichung von 1,2% für die Differenz im Ausgangswert HbA1c |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | vorzeitige Beendigung, wenn die Nüchternblutglukosespiegel trotz Rescue-Medikation während der ersten 12 Wochen >13,3 mmol/l bzw. während der letzten 12 Wochen >11,1 mmol/l lagen und der Prüfarzt keinen weiteren Glukose senkenden Effekt mehr erwartete. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | nicht berichtet |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratifizierung über den HbA1c-Wert: <69 vs. ≥69mmol/mol (<8,5 vs. ≥8,5%) |
| 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 Studie wird als doppelblind beschrieben, genauere Angaben fehlen. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | keine nähere Angabe |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Analyse des primären Endpunktes (Änderung des HbA1c in mmol/mol (%) zwischen Ausgangswert und Woche 24) beinhaltete eine Überprüfung der Überlegenheitshypothese vs. Placebo mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) auf dem Level $\alpha=0,05$ (zweiseitig) mit Behandlung als Faktor und Ausgangswert HbA1c mmol/mol (%) als Kovariate. Die primäre Analyse wurde mit dem full analysis set durchgeführt, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden und bei denen sowohl der HbA1c Ausgangswert und mindestens ein Wert nach Behandlung vorhanden war. Um fehlende Daten zu ersetzen, wurde das last observation carried forward Prinzip verwendet. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | um den Einfluss von wichtigen Protokollverletzungen und vorzeitige Beendigung sowie fehlende Daten, wie mixed-model repeated measures zu beurteilen. Sekundäre und andere Endpunkte wurden mit explorativen ANCOVA analysiert. Hypoglykämien und der Einsatz von Rescue-Therapie wurden mit logistischer Regression und Kaplan-Meier analysiert. ANCOVA für die Nüchtern-Biomarker und abgeleitete Indices nutzten HbA1c-Ausgangswert und die Ausgangswerte der entsprechenden Biomarker bzw. abgeleiteten Index als konstante Kovariate. In die Analyse der HOMA Daten wurden Patienten, die eine Rescue-Medikation erhielten, nicht mit eingeschlossen und das last observation carried forward Prinzip wurde verwendet, um fehlende Daten einzurechnen. |
| 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 Flowchart (Abbildung 19) |
| 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) randomisiert: Linagliptin: 793 Placebo: 265 b) Behandlung erhalten: Linagliptin: 792 Placebo: 263 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Linagliptin: 778 Placebo: 262 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | siehe Flowchart (Abbildung 19) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Patientenerhielten eine zweiwöchige Run.in Phase und wurden dann über eine Zeitraum von 24 Wochen behandelt. Start der Studie: Februar 2008 Ende der Studie: Mai 2009 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde regulär beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

DPP-4 dipeptidyl peptidase-4; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HOMA homeostasis model assessment; BMI body mass index; EKG Elektrokardiogramm

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

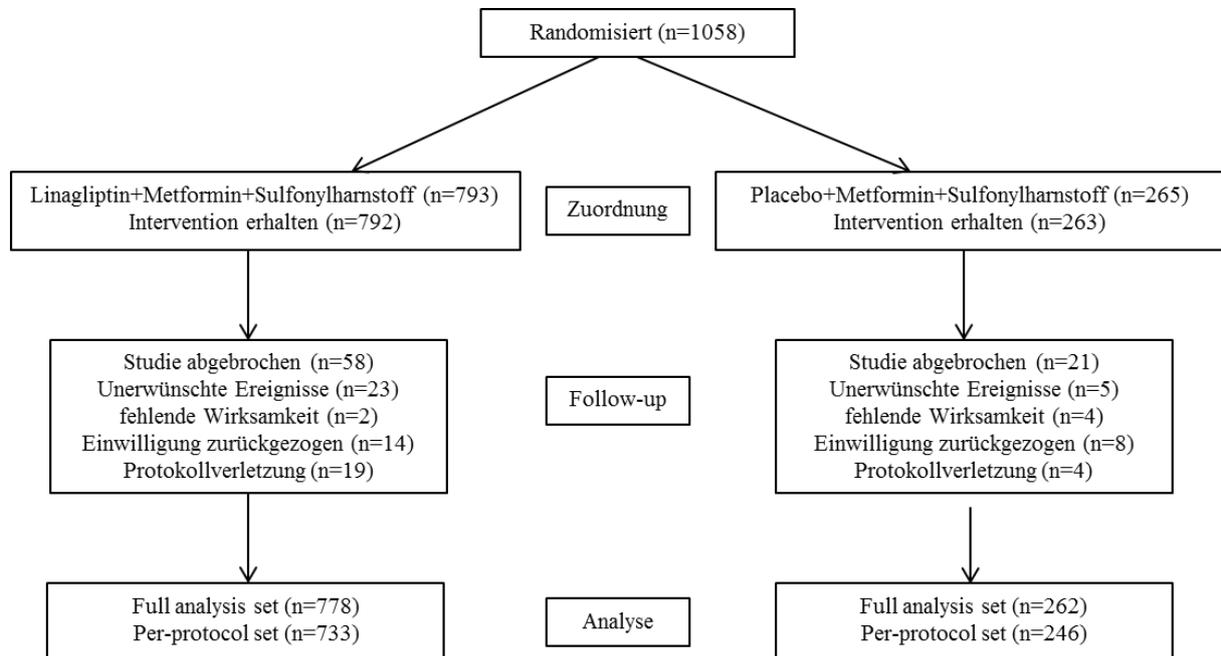


Abbildung 19: Patientenfluss in der Studie Owens et al. 2011

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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1680L00006

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: D1680L00006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|-----------|
| Studienbericht D1680L00006 (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2010) | CSRL00006 |
| | |

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 (CSRL00006)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik;

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSRL00006)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja **nein**

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 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

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

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: 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

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 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calle-Pascual et al. 1995

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: Calle-Pascual et al. 1995

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------------------------|
| Calle-Pascual et al. 1995 (Calle-Pascual et al., 1995) | Pub_ Calle-Pascual _1995 |
| | |

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_ Calle-Pascual _1995)

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:

Keine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz Patienten wurden nacheinander randomisiert (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Patienten wurden nacheinander randomisiert (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des Studiendesigns

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

ausgrund der geringen Patientenanzahl in der Studie, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:
aufgrund der geringen Patienten in der Studie kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (Pub_ Calle-Pascual _1995)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kvapil et al. 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: Kvapil et al. 2006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|-------------------|
| Kvapil et al. 2006 (Kvapil et al., 2006) | Pub_ Kvapil _2006 |
| | |

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 (Pub_ Kvapil_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:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil _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:
Es fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil _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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des Studiendesigns

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
 Es fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil _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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvapil_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Malone et al. 2003

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: Malone et al. 2003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|-------------------|
| Malone et al. 2003(Malone et al., 2003) | Pub_ Malone _2003 |
| | |

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_ Malone _2003)

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:
Es fand keine Verblindung statt (Pub_ Malone _2003)

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Malone _2003)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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:

Aufgrund des Studiendesigns

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
 Es fand keine Verblindung statt (Pub_Malone_2003)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_Malone_2003)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Malone _2003)

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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

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 fand keine Verblindung statt (Pub_ Kvpil_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hermansen et al. 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: Hermansen et al. 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|----------------------|
| Hermansen et al. 2007 (Hermansen et al., 2007) | Pub_ Hermansen _2007 |
| | |

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 (Pub_ Hermansen _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:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen _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:

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen _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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen _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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen _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 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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen _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 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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_ Hermansen_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Owens et al. 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: Owens et al. 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|----------------|
| Owens et al. 2011 (Owens et al., 2011) | Pub_Owens_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_Owens_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:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens _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:

Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens _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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja **nein**

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es handelt sich um ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens_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 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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens_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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens_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 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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden.
Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 ein doppelt-blindes Studiendesign (Pub_Owens_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 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:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht.

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 des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene
