Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linagliptin (Trajenta®)

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 4 A

Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.08.2012

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 17
4.2 Methodik 28
4.2.1 Fragestellung 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 30
4.2.3 Informationsbeschaffung 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 40
4.2.5.3 Meta-Analysen 47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 93
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität– RCT 94
4.3.1.3.1.2 Kardiale Morbidität und Mortalität – RCT 97
4.3.1.3.1.3 Zerebrale Morbidität und Mortalität – RCT 105
4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen – RCT 111
4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien (gesamt) – RCT 114

4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) – RCT 120
4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) – RCT 124
4.3.1.3.1.8 Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) – RCT 127
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)– RCT 130
4.3.1.3.1.10 Therapiezufriedenheit (DTSQ) - RCT 134
4.3.1.3.1.11 HbA1c-Veränderung - RCT 137
4.3.1.3.1.12 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - RCT 142
4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - RCT 145
4.3.1.3.1.14 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT 149
4.3.1.3.1.15 Besondere unerwünschte Ereignisse - RCT 152
4.3.1.3.1.16 Unerwünschte kardiale Ereignisse - RCT 157
4.3.1.3.1.17 Unerwünschte vaskuläre Ereignisse - RCT 160
4.3.1.3.1.18 Gewichtsveränderung - RCT 163
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 170
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 197
4.3.2 Weitere Unterlagen 212
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 212
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 213
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 213
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 214
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 220
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für weitere Unterlagen 220
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 221
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 222
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 222
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 224
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 225
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 225
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 225
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 226
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 226
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 227
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 227
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 227
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 228
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 228
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 228
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 229
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 229
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 229
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 231
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 232

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 251
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 252
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 253
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 253
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 253
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 253
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 255
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 256
4.7 Referenzliste ... 257
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 264
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 277
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ... 302
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien ... 309
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien ... 310
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 313
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 342

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 18
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit 23
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 33
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid 55
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*treated set* [TS]) 78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Rasse) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS) 79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Gruppe, *Baseline* Hüftumfang) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS) 79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Zeit seit Diagnose, *Baseline* FPG, *Baseline* HbA1c) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Full Analysis Set* [FAS][a]) 80
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (*Baseline* HbA1c [kategorial]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS[a]) 80
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktionsstörung[a], Vorbehandlung[b]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.50) 81
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.20) 82
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.18) 82
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.50) 83

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.20) 83
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.18) 84
Tabelle 4-23: Stadien der Nierenfunktionsstörung 84
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität 94
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 95
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 97
Tabelle 4-35: Operationalisierung von kardialer Morbidität und Mortalität 98
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-37: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 101
Tabelle 4-38: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 102
Tabelle 4-39: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 104
Tabelle 4-40: Operationalisierung von zerebrale Morbidität und Mortalität 106
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zerebrale Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 108

Tabelle 4-43: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 109
Tabelle 4-44: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen 112
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 113
Tabelle 4-48: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 113
Tabelle 4-49: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 114
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Hypoglykämien (gesamt) 115
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (gesamt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 118
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 118
Tabelle 4-54: Ergebnisse der *post-hoc* Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (gesamt), stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104 119
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 119
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) 120
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 122
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 122
Tabelle 4-60: Ergebnisse der *post-hoc* Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend), stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104 123
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 123
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) 124
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 125

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 126
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 126
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) 127
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 128
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 129
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 129
Tabelle 4-72: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) 130
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-74: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 132
Tabelle 4-75: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 52 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 132
Tabelle 4-76: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 133
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ) 134
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit (DTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) an Woche 52 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 136
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 137
Tabelle 4-81: Operationalisierung der HbA1c-Veränderung 137
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die HbA1c-Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 139
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 140
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 141
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 142

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 144
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 144
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 145
Tabelle 4-91: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse 146
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-93: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 148
Tabelle 4-94: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 148
Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 149
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 149
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 151
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 151
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 152
Tabelle 4-101: Operationalisierung von besonderen unerwünschten Ereignissen 153
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-103: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 155
Tabelle 4-104: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) 155
Tabelle 4-105: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) 156
Tabelle 4-106: Operationalisierung von unerwünschten kardialen Ereignisse 157
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) 159

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) ... 159
Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) ... 160
Tabelle 4-111: Operationalisierung von unerwünschte vaskulären Ereignissen ... 160
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte vaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) ... 162
Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) ... 162
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) ... 163
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Gewichtsveränderung ... 163
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie) ... 166
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie) ... 167
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie) ... 168
Tabelle 4-121: Übersicht der Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppenvariablen Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD (1218.20) ... 172
Tabelle 4-122: Übersicht der Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppenvariablen, die nur für den primären Endpunkt durchgeführt wurden ... 174
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypersensitivitätsereignisse, stratifiziert nach Alter ... 182
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Geschlecht ... 183
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalen MI, stratifiziert nach Geschlecht ... 183
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht ... 184
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen, stratifiziert nach Geschlecht ... 185
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht ... 186
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht ... 186

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypersensitivitätsereignisse, stratifiziert nach Geschlecht 187
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte kardiale Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht 188
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität, stratifiziert nach „*Baseline* HbA1c“ 188
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stabile Angina pectoris, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c 189
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für vorab definierte kardiale und zerebro-vaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c 190
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte kardiale Ereignisse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c 190
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stabile Angina pectoris, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD 191
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD 192
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD 192
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II), stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD 193
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für renale Ereignisse, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD 193
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Land 194
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Region 195
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Rasse 196
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach ethnischer Gruppe 196
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach HOMA-IR Wert 197
Tabelle 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche 213
Tabelle 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche 214
Tabelle 4-148: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche 220
Tabelle 4-149: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche 221
Tabelle 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 222

Tabelle 4-151: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 222
Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 223
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 223
Tabelle 4-154: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 224
Tabelle 4-155: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 226
Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 226
Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 227
Tabelle 4-158: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 228
Tabelle 4-159: Linagliptin vs. Glimepirid – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 246
Tabelle 4-160: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 252
Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 253
Tabelle 4-162: Suchstrategie für MEDLINE (mesd) 265
Tabelle 4-163: Suchstrategie für MEDLINE in Process (prem) 265
Tabelle 4-164: Suchstrategie für Embase (emedd) 266
Tabelle 4-165: Suchstrategie für Embase Daily Alerts (emda) 266
Tabelle 4-166: Suchstrategie für Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr) 267
Tabelle 4-167: Suchstrategie für Biosis Previews (b12o93) 267
Tabelle 4-168: Suchstrategie für Derwent Drug File (derd) 268
Tabelle 4-169: Suchstrategie für alle Datenbanken 268
Tabelle 4-170: Suchstrategie für MEDLINE (mesd) 269
Tabelle 4-171: Suchstrategie für MEDLINE in Process (prem) 270
Tabelle 4-172: Suchstrategie für Embase (emedd) 271
Tabelle 4-173: Suchstrategie für Embase Daily Alerts (emda) 272
Tabelle 4-174: Suchstrategie für Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr) 273
Tabelle 4-175: Suchstrategie für Biosis Previews (b12o93) 274
Tabelle 4-176: Suchstrategie für Derwent Drug File (derd) 275
Tabelle 4-177: Suchstrategie für alle Datenbanken 276
Tabelle 4-178: Geeignete und nicht geeignete Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in ClinicalTrials.gov 277

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in ClinicalTrials.gov 282
Tabelle 4-180: Geeignete und nicht geeignete Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 282
Tabelle 4-181: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 287
Tabelle 4-182: Für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommende Studien aus der Suche in ClinicalTrials.gov 288
Tabelle 4-183: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Suche in ClinicalTrials.gov .. 295
Tabelle 4-184: Für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommende Studien aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 296
Tabelle 4-185: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 300
Tabelle 4-186 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 309
Tabelle 4-187 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 311
Tabelle 4-188 (Anhang): Studienpool, laufende Studien –für indirekte Vergleiche 312
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20 314
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.50 325
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.18 334
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20 343
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.50 398
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.18 451

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Abbildung 2: Darstellung des direkten Vergleichs für die Dreifachtherapie, R = Randomisierung 74

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem laut G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff) 216

Abbildung 4: Darstellung des Studiendesigns für einen direkten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin Therapie. R = Randomisierung, SH = Sulfonylharnstoff 218

Abbildung 5: Darstellung notwendiger Studiendesigns für einen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin -Therapie über eine Placebo-Brücke. SH=Sulfonylharnstoff, R = Randomisierung 218

Abbildung 6: Das vorhandene Studiendesign ermöglicht wegen ungleicher Brücke keinen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin-Therapie, R = Randomisierung 219

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	*Body Mass Index*
CEC	*Clinical event committee*
CKD	*Chronic kidney disease*
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTR	*Clincial trial report*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DTSQ	*Diabetes treatment satisfaction questionnaire*
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	*Estimated glomerular filtration rate*
EQ-5D	EuroQol 5D
FAS	*Full analysis set*
FPG	*Fasting plasma glucose* (Nüchternblutzucker)
f.W.	Fehlende Werte
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HOMA-IR	*Homeostasis Model Assessment* der Insulinresistenz
ICTRP	*International clinical trials registry platform*
ITT	*Intention to treat*
IVRS	*Interactive voice response system*
IWRS	*Interactive web response system*
KI	Konfidenzintervall
k.A.	Keine Angaben
LOCF	*Last observation carried forward*
MedDRA	*Medical dictionary for regulatory activities*
MeSH	*Medical subject headings*
MI	Myokardinfarkt
MTC	*Mixed treatment comparison*
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechenbar

Abkürzung	**Bedeutung**
n.d.	Nicht durchgeführt
NI	Nierenfunktionsstörung
n.z.	Nicht zutreffend
OAD	Orale Antidiabetika
OC	*Observed cases*
PPS	*Per protocol set*
RCT	*Randomized controlled trial*
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacaetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SMQ	*Standardised MedDRA query*
SOC	System Organ Klasse
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	*Transient ischaemic attack* (Transitorische ischämische Attacke)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der Untersuchung ist der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linagliptin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten:

- In der **Monotherapie** bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).
- In der **Zweifachtherapie** mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin.
- In der **Dreifachtherapie**, d.h. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Daher wurden Metformin + Humaninsulin entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA herangezogen.

Datenquellen

Für die betrachteten Fragestellungen in der Monotherapie und Dreifachtherapie konnte aufgrund des Mangels an wissenschaftlichen Daten kein direkter oder indirekter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Für die Zweifachtherapie Linagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin lag eine direkt vergleichende Studie vor. Die Studie 1218.20 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die auf eine stabile Tagesdosis von mindestens 1500 mg Metformin eingestellt waren, entweder auf eine Behandlung mit Linagliptin 5 mg oder mit Glimepirid 1-4 mg randomisiert wurden. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		
E1	Population	(1) Monotherapie: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (2) Zweifachtherapie mit Metformin: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (3) Dreifachtherapie: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Behandlung mit einer Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten Begründung: Abbildung des Zulassungsstatus und der betrachteten Therapiesituationen
E2	Intervention	(1) Linagliptin in der Monotherapie (2) Linagliptin in Kombination mit Metformin (3) Linagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff Begründung: Zu prüfende Intervention in den entsprechenden Therapiesituationen
E3	Vergleichstherapie	(1) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid; zur Darstellung des Zusatznutzens) oder Placebo (zur Darstellung des medizinischen Nutzens) (2) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin zur Darstellung des Zusatznutzens (3) Humaninsulin in Kombination mit Metformin (zur Darstellung des Zusatznutzens) oder Placebo (zur Darstellung des medizinischen Nutzens) Begründung: Gemäß Festlegung des G-BA Ad (2) Aufgrund des Vorliegens eines direkten Vergleichs wurde auf die Darstellung vs. Placebo verzichtet.
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.2 formuliert Begründung: Analog zu früheren Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet, siehe auch 4.2.5.2
E5	Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Begründung: Unter E4 genannte Endpunkte lassen sich im Rahmen von RCT untersuchen. RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet.
E6	Studiendauer	Mindestens 16 Wochen Begründung: Gemäß Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) bzgl. Antidiabetika [1] und dem Therapiehinweisentwurf des G-BA [2]

E7	Sprache	Deutsch, Englisch
E8	Publikationstyp	Vollpublikation verfügbar Begründung:. Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Tierexperimentelle Studien
A2	Publikationstyp	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)
A3	Mehrfachpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A4	Studientypen	Gepoolte Analysen

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

Die Bewertung der Studien erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen. Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
  - Erzeugung der Randomisierungssequenz
  - Verdeckung der Gruppenzuteilung
  - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
  - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
  - Verblindung der Endpunkterheber
  - Umsetzung des ITT-Prinzips
  - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial pro Studie zusammenfassend bewertet und 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.

Zur Bewertung eines Endpunktes wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie 1218.20 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für jeden Endpunkt, außer für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) und Therapiezufriedenheit (DTSQ), ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Auch für die Studien 1218.18 und 1218.50, welche zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurden, wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Zur Informationssynthese und –analyse wurden die Studien hinsichtlich Design und Methodik mittels CONSORT-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt. Außerdem wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und angemessen dargestellt.

Da nur eine RCT (1218.20) zur Zusatznutzenbewertung vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mono- und Dreifachtherapie

Sowohl zur Monotherapie mit Linagliptin bei Metformin-ungeeigneten Patienten (1218.50, Phase 1) als auch zur Dreifachtherapie als *Add-On*-Therapie zu Metformin und Sulfonylharnstoffen (1218.18) liegt jeweils eine Zulassungsstudie vor. Beide Studien sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit hoher Beweissicherheit, die für den Nutzennachweis in den jeweiligen Therapiesituationen herangezogen werden. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte als niedrig einzustufen.

In der Zulassungsstudie 1218.50 wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und damit der Nutzen in der Monotherapie bei Metformin-ungeeigneten Patienten nachgewiesen. Linagliptin kann wie andere Gliptine gemäß Therapiehinweise [2] bei Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin oder Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Linagliptin bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung eingesetzt werden, für die sonst keine alternative orale Therapie existiert. Im Rahmen der Zulassungsstudie 1218.18 wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Therapie gezeigt, die einer Therapieeskalation bedurften. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen, stellt Linagliptin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar. Aufgrund

des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich in der Mono- und Dreifachtherapie waren keine datenbasierten Vergleiche mit den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien möglich.

Zweifachtherapie

Nachfolgend werden die Daten zu Ergebnissen der Fragestellung der Zweifachtherapie dargestellt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid konnte dabei in den folgenden Endpunkten nach 104 Wochen festgestellt werden (siehe auch Tabelle 4-4, hinsichtlich der vollständigen Auflistung aller betrachteter Endpunkte).

- Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,95]),
- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler Myokardinfarkt (MI), nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris (RR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,91]),
- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,48 [0,23;0,97]),
- Nicht-fataler Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,27 [0,08;0,97]),
- Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,93]),
- Hypoglykämien
    - gesamt (RR [95%-KI]: 0,21 [0,16;0,27]),
    - schwerwiegend (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,64]),
    - nicht-schwerwiegend I (RR [95%-KI]: 0,11 [0,07;0,18]),
    - nicht-schwerwiegend II (RR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,16]),
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90;0,97]),
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,70 [0,51;0,97]) und
- Gewichtsveränderung (Adj. MWD [95%-KI]: -2,68 [-3,11;-2,25]; Hedges‘ g [95%-KI]: -0,63 [-0,73;-0,52]).

Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu *Baseline* konnte eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin+Metformin gegenüber Glimepirid+Metformin zur präspezifizierten 0,35%-Grenze gezeigt werden (Adj. MWD [Linagliptin – Glimepirid] [95%-KI]: 0,20 [0,11;0,29]).

Für alle weiteren hier untersuchten Endpunkte wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Für den primären Endpunkt der Studie 1218.20 (Veränderung des HbA1c-Wertes) wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach den im Prüfplan vorgegebenen Kategorien *Baseline* HbA1c, Land, Geschlecht, Rasse, Ethnische Gruppe, Region, HOMA-IR, Anzahl vorheriger oraler Antidiabetika (OAD), Alter, *Body Mass Index* (BMI), Diabetesdauer, Metabolisches Syndrom, HOMA-%B, Proinsulin zu Insulin Verhältnis und *Background* Metformin Dosis durchgeführt. Für alle weiteren Endpunkte wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter und Geschlecht sowie als Maß für die Krankheitsschwere, den *Baseline* HbA1c und die Anzahl vorheriger OAD durchgeführt. Insgesamt wurden 123 Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122).

Die folgende Tabelle stellt das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgte auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses nach §35a SGB V.

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

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens[a,b] einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit**	**Begründung[c]**
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	
Kardiale Morbidität und Mortalität		
Kardiale Ereignisse		
Nicht-fataler MI	Kein Zusatznutzen	
Stabile Angina pectoris	Kein Zusatznutzen	
Instabile Angina pectoris	Kein Zusatznutzen	
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse		
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	*Baseline* HbA1c ≥8,5%: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis *Baseline* HbA1c <8,5%: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI	Kein Zusatznutzen	
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Zerebrale Morbidität und Mortalität		
Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse		
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Kein Zusatznutzen	
Nicht-fataler Schlaganfall	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Männer: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Frauen: Kein Zusatznutzen	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens[a,b] einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit**	**Begründung[c]**
Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse		
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall	Kein Zusatznutzen	
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen	Männer: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Frauen: Kein Zusatznutzen	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
	1 OAD: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis ≥2 OAD: Kein Zusatznutzen	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Hypoglykämien		
Gesamt	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Schwer/schwerwiegend	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Nicht-schwerwiegend I	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Nicht-schwerwiegend II	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	Kein Zusatznutzen	
Therapiezufriedenheit (DTSQ)	Kein Zusatznutzen	
HbA1c	Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen	

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens[a,b] einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit**	**Begründung[c]**
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Männer: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Frauen: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Männer: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Frauen: Kein Zusatznutzen	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Besondere unerwünschte Ereignisse[d]		
Hypersensitivitätsereignisse	Kein Zusatznutzen	
Renale Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Hepatische Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Unerwünschte kardiale Ereignisse	*Baseline* HbA1c ≥8,5%: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis *Baseline* HbA1c <8,5%: Kein Zusatznutzen	Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]
Unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Gewichtsveränderung	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen[e]

[a] „Kein Zusatznutzen“ impliziert, dass für Linagliptin weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen gegenüber Glimepirid beobachtet wurde. Die Operationalisierung des Zusatznutzens wird in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.
[b] Die Formulierung „Zusatznutzen“ im Zusammenhang von Sicherheitsendpunkten bezieht sich auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion des Risikos für Nebenwirkungen/Folgekomplikationen – kein Zusatznutzen bedeutet in diesem Kontext, dass die Behandlungen vergleichbar sind.
[c] Die Begründung des Zusatznutzens orientiert sich an der Klassifikation, die in der Verfahrensordnung 5. Kapitel, 2. Abschnitt, § 6 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ erläutert wird.
[d] Besondere unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte Ereignisse die auf regulatorische Empfehlungen hin, basierend auf Erfahrungen mit anderen DPP-4 Inhibitoren, *a priori* als unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse definiert wurden. Unter der Behandlung mit Linagliptin zeigen sich keine Auffälligkeiten.
[e] Mit dem Begriff „Nebenwirkungen/Folgekomplikationen“ soll dargestellt werden, dass sowohl unmittelbare Nebenwirkungen der Therapie als auch längerfristig auftretende Folgekomplikationen erfasst werden

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die betrachteten Fragestellungen in der Mono- und Dreifachtherapie wurde der Nutzen von Linagliptin im Vergleich zu Placebo gezeigt. Es zeigte sich eine signifikante Blutzuckersenkung durch Linagliptin bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo. Unter Linagliptin in der Monotherapie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf und in der Dreifachtherapie waren die Raten der schweren Hypoglykämien in beiden Behandlungsarmen gering und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Linagliptin und Placebo. In der Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurden in der Linagliptin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe häufiger nicht-schwerwiegende Hypoglykämien berichtet, was auf die stärkere HbA1c-Senkung bei unveränderter Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie zurückzuführen ist.

In der Zusammenschau aller betrachteten Endpunkte ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in einer signifikanten Überlegenheit hinsichtlich des Hypoglykämierisikos, einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos und einer signifikanten Gewichtsreduktion. Es ergibt sich ein Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid, der insgesamt als „beträchtlich“ eingestuft wird. Da allerdings nur eine direkt vergleichende Studie zur Nutzenbewertung vorlag, kann die Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens nur als Hinweis gewertet werden.

Für einzelne Endpunkte ergaben sich Hinweise bzw. Belege auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, den *Baseline* HbA1c oder die Anzahl vorheriger OAD der Patienten. Die Hinweise auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung vorab definierter kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse betreffen die Subgruppe der Patienten mit einem *Baseline* HbA1c ≥8,5%. Hinweise auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung zerebrovaskulärer Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Hospitalisierungen betreffen das Geschlecht. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich Hospitalisierungen ergab sich für die Subgruppe der Patienten, die mit nur einem OAD vorbehandelt wurden und bei unerwünschten kardialen Ereignissen für die Subgruppe der Patienten die bei *Baseline* höhere Werte des HbA1c aufweisen. Auch wenn statistisch gesehen Effektmodifikatoren vorliegen, so sind diese nicht medizinisch begründbar. Das Fazit, in der Zusammenschau aller Endpunkte, ändert sich nicht. Es existiert auch keinerlei Rationale, die die Subgruppenunterschiede erklären könnte.

Aufgrund eines Mangels an wissenschaftlichen Daten kann weder für die Mono- noch für die Dreifachtherapie ein direkter oder ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Der Nutzen von Linagliptin wurde bereits in den Zulassungsstudien für die Mono- bzw. Dreifachsituation gezeigt. (Studien 1218.50 und 1218.18). Da allerdings Linagliptin bzw. die Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren in bestimmten Patientengruppen die einzige Therapieoption darstellt und Linagliptin im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen der Klasse der DPP-4-Inhibtoren

(Saxa-, Vilda- und Sitagliptin) auch bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Leber- und Nierenfunktionsstörung bis hin zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung eingenommen werden kann, kann auch für die Therapiesituation der Monotherapie und der Dreifachtherapie von Linagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff von einem Zusatznutzen ausgegangen werden, der sich auch in der erteilten Zulassung widerspiegelt, allerdings in Ermangelung von Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht zu quantifizieren ist.

4.2 Methodik

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Ziel dieses Frühbewertungsdossiers ist die Analyse des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, Sulfonylharnstoff (Monotherapie), Sulfonylharnstoff+Metformin (Zweifachtherapie) bzw. Insulin+Metformin (Dreifachtherapie), bei erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Verbesserung des Gesundheitszustands/ Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen anhand von RCT, deren Studiendauer mit Erhaltungsphase bei mindestens 16 Wochen liegt.

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

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

Die Studien wurden hinsichtlich wichtiger Patienten- und Krankheitscharakteristika entsprechend dem CONSORT-Statement beschrieben (z.B. Alter, Geschlecht, BMI, Krankheitsdauer, Rasse, Anzahl vorheriger OAD, etc.). Außerdem wurde die Patientendisposition in den Studien dargestellt.

Da nur eine Studie in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen werden konnte, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Variation, z.B. Verwendung verschiedener Analysepopulationen oder Ersetzen fehlender Werte, durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden u.a. für die Stratifizierungsvariablen und Alter und Geschlecht sowie als Maß für die Krankheitsschwere den *Baseline* HbA1c und die Anzahl vorheriger OAD durchgeführt. Diese wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt.

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Linagliptin (Trajenta®) ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- als **Monotherapie**, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.
- als **Kombinationstherapie**
    - in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
    - in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Vergleichstherapie

Ziel des vorliegenden Dossiers ist:

- Die Zusatznutzenbewertung von Linagliptin in der **Monotherapie** bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nieren- und Leberfunktionsstörung kontraindiziert ist, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
- Die Zusatznutzenbewertung von Linagliptin in der **Zweifachtherapie** im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, jeweils in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

- Die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der **Dreifachtherapie**, d.h. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Therapiesituation wurde entsprechend der Festlegung des G-BA Metformin + Humaninsulin herangezogen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen und erfolgte auf der Basis der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

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

Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf den Gebrauch von Linagliptin innerhalb der bestehenden Zulassung und wurde differenziert für die in der Fragestellung angegebenen Therapiesituationen betrachtet. Daher wurden Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt, bei denen

- Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung kontraindiziert war (Monotherapie)
- Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Zweifachtherapie mit Metformin)
- Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Dreifachtherapie)

Intervention und Vergleichstherapie

Aus den in 4.2.1 formulierten Fragestellungen ergaben sich die folgenden Interventionen und Vergleichstherapien:

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Linagliptin, ein OAD, das in der Dosierung 5 mg als Filmtablette einmal täglich gegeben wird.

In der Monotherapie soll Linagliptin, als einzeln eingenommenes orales Antidiabetikum, bewertet werden.

In der oralen Zweifachtherapie soll Linagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin bewertet werden.

In der Dreifachtherapie soll Linagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bewertet werden.

Vergleichstherapie

Der Festlegung des G-BA folgend, wurden für die einzelnen Therapiesituationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien gewählt [3].

In der Monotherapie wurde die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

In der Zweifachtherapie mit Metformin wurde Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

In der Dreifachtherapie wurde eine Behandlung mit Metformin und Humaninsulin als die zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele verwendet (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- HbA1c-Veränderung
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)

- Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht
- Gesamtmortalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, kardiale Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, vaskuläre Ereignisse
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse, besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse)
- Gewichtsveränderung

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention.

Für alle oben genannten Endpunkte ist eine Bewertung im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Daher flossen in die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich RCT ein.

Studiendauer

Im Einklang mit der Leitlinie der *European Medicines Agency* (EMA) bzgl. Antidiabetika [1] und dem Entwurf eines Therapiehinweises des G-BA zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren [2] wird eine Studiendauer mit einer Erhaltungsphase von mindestens 16 Wochen gewählt.

Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		
E1	Population	(1) Monotherapie: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert war (2) Zweifachtherapie mit Metformin: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (3) Dreifachtherapie: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Behandlung mit einer Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten Begründung: Abbildung des Zulassungsstatus und der betrachteten Therapiesituationen
E2	Intervention	(1) Linagliptin Monotherapie (2) Linagliptin in Kombination mit Metformin (3) Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff Begründung: Zu prüfenden Intervention in den entsprechenden Therapiesituationen
E3	Vergleichstherapie	(1) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid; zur Darstellung des Zusatznutzens) oder Placebo (zur Darstellung des medizinischen Nutzens) (2) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin zur Darstellung des Zusatznutzens (3) Humaninsulin in Kombination mit Metformin (zur Darstellung des Zusatznutzens) oder Placebo (zur Darstellung des medizinischen Nutzens) Begründung: Gemäß Festlegung des G-BA Ad (2) Aufgrund des Vorliegens eines direkten Vergleichs wurde auf die Darstellung vs. Placebo verzichtet.
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte wie oben formuliert Begründung: Analog zu früheren Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet, siehe auch 4.2.5.2
E5	Studientyp	RCT Begründung: Unter E4 genannte Endpunkte lassen sich im Rahmen von RCT untersuchen. RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet.
E6	Studiendauer	Mindestens 16 Wochen

		Begründung: Gemäß Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) bzgl. Antidiabetika [1] und dem Therapiehinweisentwurf des G-BA [2]
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
E8	Publikationstyp	Vollpublikation verfügbar Begründung:. Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Tierexperimentelle Studien
A2	Publikationstyp	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)
A3	Mehrfachpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A4	Studientypen	Gepoolte Analysen

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in den drei Therapieoptionen wurde, wenn erforderlich, eine bibliografische Literaturrecherche unter den Fragestellungen der Mono-, Zweifach- bzw. Dreifachtherapie von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. In einem weitgefassten Ansatz wurden dazu die medizinisch und wissenschaftlich relevanten Datenbanken systematisch anhand von Freitext-Schlagwörtern sowie *Medical Subject Headings* (MeSH) Terminologien durchsucht. Für jede der Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, sowie spezifischer Portale von Fachgesellschaften wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die detaillierte Vorgehensweise und die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zur Fragestellung „Identifikation von Studien (RCT) zur Sicherheit und Wirksamkeit von Linagliptin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von Typ 2-Diabetikern“ in der Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Literaturrecherche für indirekte Vergleiche

Für den Fall dass keine direkt vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten, wurde auch nach Studien gesucht, die einen indirekten Vergleich zwischen Linagliptin und der je nach Therapiesituation zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff bzw. Humaninsulin) im Vergleich zur Behandlung mit Linagliptin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Ziel einer solchen Literaturrecherche ist es, RCT mit der je nach Therapiesituation (Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie) zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die Placebo-kontrolliert sind, oder einen indirekten Vergleich mit anderen potenziellen „Brückenkomparatoren“ ermöglichen.

Die Ergebnisse sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov sowie über die *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), ein Suchportal der WHO, durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Im Rahmen

dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die Suche in clinicalstudyresults.org wurde nicht durchgeführt, da die Seite nicht verfügbar war bzw. ist. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B zu finden.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Voneinander abweichende Meinungen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die selektierten Studien wurden mit der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (siehe

Tabelle 4-5) abgeglichen und neue, passende Studien wurden in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen. Da in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich randomisierte klinische Studien berücksichtigt wurden, bezieht sich die Beschreibung der Methodik nur auf die für randomisierte Studien relevanten Aspekte.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
    - Erzeugung der Randomisierungssequenz

  - Verdeckung der Gruppenzuteilung
  - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
  - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
  - Verblindung der Endpunkterheber
  - Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
  - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - sonstige Aspekte

Das ITT-Prinzip wurde im Einklang mit den IQWiG-Bewertungen zu Diabetes mellitus Typ 2 u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <10% und der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen <5% betrug [4-6]. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z.B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet.

Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis eines Endpunkts 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.

Zur Bewertung eines Endpunktes wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste [7] zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items [8]. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[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.

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.

Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und ggf. 4.3.2 anhand bestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Die Patientencharakteristika werden beschrieben durch:

- Alter in Jahren
- Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA1c in Prozent (inkl. SD) (kontinuierlich und kategorial)
- BMI in kg/m² (inkl. SD)
- Stadium der Nierenfunktionsstörung
- Anzahl der Studienabbrecher (Anzahl und Prozent)
- Rasse (Kaukasisch/ Asiatisch/ Schwarz oder Afro-Amerikanisch/ Indianer oder Ureinwohner Alaskas/ Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner)
- Ethnische Gruppe (Hispanisch od. Latino/ Andere)
- *Baseline* Hüftumfang in cm (inkl. SD)
- *Baseline* FPG in mg/dL (inkl. SD)
- Anzahl vorheriger OAD (Anzahl und Prozent)
- Art vorheriger OAD (Anzahl und Prozent)

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet, wie z.B. adjustierte Mittelwerte mit Angaben zu Streuungsparametern bzw. Anteile der Patienten mit Ereignissen in den Behandlungsgruppen. Für den Gruppenunterschied wurden die berichteten Effektmaße (wie z.B. Mittelwertdifferenzen oder Risikodifferenzen) und die entsprechenden Intervallschätzer angegeben. Zusätzlich dazu wurden für dichotome Zielvariablen - falls nicht in den Studienberichten angegeben - relative Effektmaße, wie das RR mit entsprechenden Intervallschätzern und p-Werten berechnet. Nachträglich durchgeführte Berechnungen wurden als solche gekennzeichnet.

Insbesondere für quantitative Parameter wurden, falls notwendig, die Therapieeffekte zusätzlich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte Konfidenzintervall auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [9]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden war, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) und die Lage des Konfidenzintervalls bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet. Dabei wurde 0,2 als schwacher Effekt, 0,5 als moderater Effekt und 0,8 als starker Effekt angesehen.

Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte

Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses nach §35a SGB V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 in Kategorien, die folgendermaßen beschrieben sind:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung der Überlebensdauer
- Verringerung von Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität [10].

Einige Endpunkte sind mehreren der oben genannten Kriterien zuzuordnen, wodurch Mehrfachnennungen möglich sind. Insofern kann ein Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich eines bestimmten Endpunktes dann auch einen Zusatznutzen in mehr als einer Kategorie bedingen.

Verlängerung der Überlebensdauer

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität

Verbesserung des Gesundheitszustands/ Verkürzung der Krankheitsdauer

- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- HbA1c-Wert
- Gewichtsveränderung
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Verbesserung der Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Verringerung von Nebenwirkungen/ Vermeidung von Folgekomplikationen

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
- Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte kardiale Ereignisse
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse, besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, hepatische Ereignisse, renale Ereignisse)
- Gewichtsveränderung

Besondere unerwünschte Ereignisse sind dabei Ereignisse, die auf regulatorische Empfehlungen hin, basierend auf Erfahrungen mit anderen DPP-4 Inhibitoren, *a priori* als unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse definiert wurden. Diese umfassen renale, hepatische und Hypersensitivitätsereignisse.

Abgesehen vom HbA1c-Wert wurden alle gelisteten Endpunkte in mehreren IQWiG-Abschlussberichten als patientenrelevant definiert [4-6]. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim wird darüber hinaus auch der HbA1c-Wert als patientenrelevant eingestuft.

HbA1c-Veränderung

Verschiedene Studien sowie der *Rapid Report* des IQWiG zu Exenatide bezeichnen die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant [11-14]:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie
- als Hinweis auf, jedoch nicht als Nachweis für eine langfristige Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte gesehen.

Stationäre Behandlungen aus diabetesbezogener oder anderer Ursache sowie unerwünschte Ereignisse wurden in mehreren IQWiG-Berichten in der Indikation Diabetes mellitus als patientenrelevante Endpunkte betrachtet [5, 6]. Insbesondere stationäre Behandlungen sind als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu sehen.

Gewichtsveränderung:

Zunahmen des Körpergewichts bzw. des BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft.

Nationale Leitlinien u.a. die der Deutsche Gesellschaft für Diabetes empfehlen eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer Verbesserung von oder einer Risikoverminderung für Komorbiditäten wie beispielsweise koronare Herzkrankheit (KHK), Osteoarthrose oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann [15].

Übergewichtigkeit birgt eine Reihe von weiteren Risiken: In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation von Übergewicht und Insulinresistenz (ausgedrückt in Plasma Proinsulin:Insulin-Verhältnis; HOMA-IR) beschrieben. Insulinresistenz gilt als eigenständiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen und ist darüber hinaus eng mit anderen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhenden Faktoren assoziiert, z.B. Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen und inflammatorische Aktivierung [16-22].

Die Gewichtsveränderung wird als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet [6].

Hypoglykämien

Um eine praxisrelevante Beurteilung des unerwünschten Auftretens von Hypoglykämien zu gewährleisten, wird die langfristige Blutzuckersenkung bei der Bewertung von Hypoglykämien berücksichtigt [6, 23]. Der HbA1c-Wert ist ein Maß für den mittleren Blutzuckerwert der letzten acht Wochen (mittleres Alter der Erythrozyten). Die patientenrelevanten Zielgrößen „HbA1c“ und „Hypoglykämierate“ sind im Kontext zu beurteilen [24]. Ein niedriger HbA1c-Wert ist mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien assoziiert. Die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien wird vom IQWiG in verschiedenen Nutzenbewertungen als patientenrelevant für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingestuft [4, 6].

Validität der Erfassung von Hypoglykämien:

Bei der Erfassung der Hypoglykämien hat die Definition dieses Begriffs einen großen Einfluss auf die Anzahl der ermittelten Ereignisse und auf die klinische Relevanz. Dabei ist es wichtig, den Spielraum für eine subjektive Interpretation und damit eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme zu begrenzen [6].

Hypoglykämische Ereignisse wurden für die Linagliptin-Studie folgendermaßen definiert:

- Asymptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber der Blutzuckerspiegel sinkt auf ≤3,9 mmol/L (70 mg/dL)
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel zwischen ≥3,0 mmol/L und ≤3,9 mmol/L (≥54 mg/dL und ≤70 mg/dL); Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet.

Die zweitgenannte Art der Hypoglykämien wird für die Linagliptin-Studie „nicht-schwerwiegend I“ genannt.

- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel von <3,0 mmol/L (<54 mg/dL): Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe.

Diese Art der Hypoglykämien wird für die Linagliptin-Studie „nicht-schwerwiegend II“ genannt.

- Schweres hypoglykämisches Ereignis: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.

Diese Art der Hypoglykämien wird in der Linagliptin-Studie 1218.20 „schwer/schwerwiegend“ genannt [25].

Die Definitionen für die asymptomatische und die dokumentierte symptomatische Hypoglykämie beinhalten die Messung der Plasmaglukosekonzentration. Eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme bzw. eine subjektive Interpretation des Ereignisses lässt sich dadurch bereits auf Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten einschränken. Per Definition ist ein schweres hypoglykämisches Ereignis durch Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder wiederbelebenden Maßnahmen festgelegt und lässt damit wenig Spielraum für eine subjektive Interpretation des Ereignisses durch gewollte oder ungewollte Einflussnahme.

Validität der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit

Beide Endpunkte stellen subjektive Endpunkte dar und sollten lediglich dann in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst wurden. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den klinischen Studien mit Linagliptin anhand des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens gemessen. Der EQ-5D deckt als generisches Messinstrument alle relevanten Teilbereiche der allgemeinen Lebensqualität ab. Dabei erfasst er folgende Dimensionen, die mit jeweils drei möglichen Stufen bewertet werden:

- Beweglichkeit/ Mobilität
- Für sich selbst sorgen

- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen/ körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit [14]

Der EQ-5D-Index wurde bereits in mehreren Studien mit der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 zur Erfassung der Lebensqualität angewandt und stellt ein validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Diabetes mellitus Typ 2 dar [14].

EQ-5D wird als validiertes Instrument in den meisten aktuellen Studien verwendet und wurde zudem in zahlreiche Sprachen übersetzt. Aktuell existieren 102 offizielle Versionen, die für verschiedene Länder und Regionen angepasst wurden. Die hier vorgelegte Studie wurde in verschiedenen Ländern durchgeführt [25]. Mit Ausnahme von Korea liegen für alle Länder offizielle Übersetzungen der EQ-5D Fragebögen vor. Die Übersetzung für Korea wird derzeit vom EuroQol Group's Translation Committee ratifiziert [26].

Zur Messung der Therapiezufriedenheit wurde ein krankheitsspezifisches Messinstrument herangezogen. Der *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* Statusversion (DTSQs, ©Bradley 1993, letzte Revision 1994) erfasst die Therapiezufriedenheit anhand von drei Dimensionen:

- Behandlungszufriedenheit
- Hyperglykämiewahrnehmung
- Hypoglykämiewahrnehmung

Die Behandlungszufriedenheit wird anhand von 6 Items erfasst, Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung jeweils anhand von einem Item [25].

Der DTSQ ist validiert und kann zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aus verschiedenen Nutzenbewertungen lässt sich zudem schließen, dass der Fragebogen in Studien mit der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 häufig zur Erfassung der Therapiezufriedenheit angewandt wird [4, 6, 14].

Patientenrelevanz und Validität kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse

Die Berücksichtigung kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse in der Nutzenbewertung erfolgte sowohl auf der Ebene der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse als auch auf der Ebene von kombinierten Endpunkten. Die Zusammenfassung in kombinierte Endpunkte in der vorliegenden Indikation erscheint gerechtfertigt, insbesondere, da wie gefordert, die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts patientenrelevante Endpunkte darstellen und von ähnlicher Schwere und Patientenrelevanz sind. Zudem wird aufgrund einer höheren Gesamtrate von Ereignissen eine höhere statistische *Power* erreicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die im vorliegenden Dossier dargestellten kombinierten Endpunkte sich teilweise überschneiden.

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 Effekten[4] 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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

[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.*

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine Studie zur Zusatznutzenbewertung vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Demnach wird auf die Darstellung der Methodik verzichtet.

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 die Robustheit der Resultate der Einzelstudien im Hinblick auf methodische Variation, wie z.B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Die in den eingeschlossenen Einzelstudien durchgeführten und in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen, wurden dargestellt. Dabei wurden *a priori* geplante Sensitivitätsanalysen von *post-hoc* Sensitivitätsanalysen unterschieden.

A priori geplante Sensitivitätsanalysen bezogen sich insbesondere auf die Wahl der Auswertungspopulation (Per-Protokoll-Auswertungen versus ITT-Auswertungen), auf die Handhabung fehlender Werte (LOCF [*last observation carried forward*]-Auswertung versus *observed-cases*-Auswertung) sowie auf die Variation in der Berücksichtigung von Patienten die aus besonderen Gründen nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

Sensitivitätsanalysen werden tabellarisch dargestellt und nur im Falle differierender Ergebnisse werden diese auch im Fließtext adressiert.

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 wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Für kategoriale Variablen wurden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test berechnet. Subgruppenanalysen wurden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt.

Ein p-Wert ≥ 0,05 und <0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei einem p-Wert <0,05 konnte von einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ausgegangen werden [27]. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden 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 bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe, führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzenaussage für die Subgruppe in der kein signifikanter Effekt besteht.

Für die I^2-Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität) [28].

Da für dieses Dossier die Ergebnisse einer Studie verwendet wurden, erfolgte keine Durchführung von Meta-Regressionen.

Geplante Subgruppenanalysen waren im Studienprogramm zu Linagliptin auf den primären Endpunkt beschränkt (Veränderung des HbA1c). Sie bezogen sich auf Faktoren, für die die Randomisierung stratifiziert war sowie auf prädefinierte (prognostische) Merkmale. Um im vorliegenden Dossier eine ausgewogene Darstellung von Subgruppenresultaten zu liefern, wurden *post-hoc* Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter, Geschlecht und als Maß der Krankheitsschwere *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD durchgeführt.

Für dichotome Endpunkte mit einer niedrigen Ereignisrate wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Für den primären Endpunkt der Studien waren Subgruppenanalysen für folgende Merkmale vorgesehen:

- Alter (<65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre)
- Geschlecht
- HbA1c zu Studienbeginn (<8,5%; ≥8,5%)
- Anzahl vorheriger OAD (1, ≥2)
- Region (Europa, Asien, Nordamerika [inkl. Neuseeland + Australien], Afrika)
- Rasse (Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiatisch, Schwarz/Afro-Amerikanisch, Hawaiianische Ureinwohner/andere pazifische Insulaner, Kaukasisch)
- Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino, Nicht Hispanisch/Latino)
- BMI (<30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2)

- Zeit seit Diagnose (bis 1 Jahr, >1 bis 5 Jahre, >5 Jahre)
- Metabolisches Syndrom beim *Screening* (Ja, Nein)
- HOMA-IR (≤4; >4-≤5,5; >5,5-≤8,5; >8,5)
- HOMA-%B (≤25, >25-≤40, >40-≤70, >70)
- Proinsulin zu Insulin Verhältnis (≤0,1; >0,1-≤0,15; >0,15-0,25; >0,25)
- *Background* Metformin Dosis (<1500 mg täglich, ≥1500 mg täglich)

Trennpunkte für Subgruppen bezüglich eines quantitativen Merkmals wurden *a priori* (d.h. spätestens im Statistischen Analyse Plan) festgelegt und lieferten die im Indikationsgebiet gebräuchlichen Subgruppenkategorien. Die Einteilung der Alterskategorien für die *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen bezüglich sekundärer patientenrelevanter Endpunkte entsprach dieser *a priori* Festlegung. Die Wahl der Trennpunkte für Subgruppen wurde wie folgt begründet.

Das Alter der Diabetespatienten wurde anhand der Leitlinie der EMA zur klinischen Forschung von Arzneimitteln bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in folgende Subgruppen eingeteilt:

- Patienten <65 Jahre
- Patienten mit 65-74 Jahren
- Patienten ≥75 Jahre [1].

Für die Trennpunkte des *Baseline* HbA1c-Wertes und der Diabetesdauer wurden in den Leitlinien von EMA und der *Food and Drug Administration* (FDA) keine konkreten Vorgaben gefunden. In der Studie 1218.20 wurden die folgenden Trennpunkte, entsprechend der stratifizierten Randomisierung, verwendet, und ermöglichen somit valide Aussagen für die einzelnen Subgruppen-Kategorien (designbedingte Subgruppenanalyse):

- <8,5
- ≥8,5%

Diese Kategorien wurden im Protokoll *a priori* festgelegt [25, 29]. Als weitere designbedingte Subgruppenanalyse wurde der zweite Faktor für die Stratifizierung der Randomisierung betrachtet, die Anzahl der OADs in der Vorbehandlung (ein OAD versus mindestens zwei OADs). Beide Faktoren sollen die Schwere der Diabeteserkrankung widerspiegeln.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

[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 ofrandomized 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:

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

Da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden konnten, wird auf die Darstellung der Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Zusammenfassung des Abschnitts 4.3

Das vorliegende Dossier beschreibt im Weiteren die Bewertung des Nutzens von Linagliptin in der Mono- und Dreifachtherapie verglichen mit Placebo und die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin verglichen mit der Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff. Im Falle der Bewertung des Nutzens gegenüber Placebo lagen zwei placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien vor, in denen erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 behandelt wurden.

Für die Fragestellung der Zweifachtherapie lag eine direkt vergleichende Studie vor. Die Studie 1218.20 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die auf eine stabile Tagesdosis von mindestens 1.500 mg Metformin eingestellt waren, und zusätzlich entweder 5 mg Linagliptin oder 1-4 mg Glimepirid erhielten, behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bezüglich der Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und -ende zu untersuchen. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienbeginn und vorausgegangener antidiabetischer Behandlung.

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen, deren Blutzucker mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen OAD unzureichend kontrolliert war. Patienten, die mit 2 OAD vorbehandelt wurden, mussten einen HbA1c-Wert zwischen 6,0% und 9,0% aufweisen. Patienten, die nur mit einem OAD vorbehandelt wurden, also Metformin in der Monotherapie, mussten einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% aufweisen. Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leberfunktion, Allergie oder Serumkreatinin >1,5 mg/dL.

Hinsichtlich *Baseline*-Charakteristika waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen.

Der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung durch ein *interactive voice response system* (IVRS) oder ein *interactive web response system* (IWRS) wurden hinreichend beschrieben und waren adäquat. Die Verblindung der Patienten und Behandler wurde durch ein *Double-Dummy*-Design gewährleistet. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, noch gibt es andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie 1218.20 als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse der Studie 1218.20 sind in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid

Endpunkt	Dichotom: Ereignisraten (n/N) Kontinuierlich: Änderungen bis Woche 104 (MW [SD])	Behandlungseffekt		
		Schätzer	95%-KI	p-Wert
Gesamtmortalität	L: 4/776 G: 4/775	RR: 1,00	[0,25;3,98]	0,9985
Kardiale Morbidität und Mortalität				
Kardiale Ereignisse				
Nicht-fataler MI	L: 6/776 G: 10/775	RR: 0,60	[0,22; 1,64]	0,3136
Stabile Angina pectoris	L: 11/776 G: 12/775	RR: 0,92	[0,41; 2,06]	0,8312
Instabile Angina pectoris	L: 3/776 G: 3/775	RR: 1,00	[0,20; 4,93]	0,9987
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse				
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	L: 50/776 G:74/775	RR: 0,67	[0,48;0,95]	0,0242
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	L: 12/776 G:26/775	RR: 0,46	[0,23;0,91]	0,0213
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI	L: 8/776 G: 12/775	RR: 0,67	[0,27;1,62]	0,3664
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	L: 11/776 G: 23/775	RR: 0,48	[0,23;0,97]	0,0371
Zerebrale Morbidität und Mortalität				
Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse				
TIA	L: 1/776 G: 5/775	RR: 0,20	[0,02; 1,71]	0,1015
Nicht-fataler Schlaganfall	L: 3/776 G: 11/775	RR: 0,27	[0,08; 0,97]	0,0315
Zerebrovaskuläre Ereignisse	L: 10/776 G: 18/775	RR: 0,55	[0,26; 1,19]	0,1262
Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse				

Endpunkt	Dichotom: Ereignisraten (n/N) Kontinuierlich: Änderungen bis Woche 104 (MW [SD])	Behandlungseffekt		
		Schätzer	95%-KI	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall	L: 5/776 G: 13/775	RR: 0,38	[0,14;1,07]	0,0575
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	L: 9/776 G: 21/775	RR: 0,43	[0,20;0,93]	0,0267
Stationäre Behandlung jeglicher Ursache– Hospitalisierungen	L: 125/776 G: 152/775	RR: 0,82	[0,66;1,02]	0,0716
Hypoglykämien				
Gesamt	L: 58/776 G: 280/775	RR: 0,21	[0,16;0,27]	<0,0001
Schwer/schwer-wiegend	L: 1/776 G: 12/775	RR: 0,08	[0,01;0,64]	0,0022
Nicht-schwerwiegend I	L: 20/776 G: 177/775	RR: 0,11	[0,07;0,18]	<0,0001
Nicht-schwerwiegend II	L: 6/776 G:85/775	RR: 0,07	[0,03;0,16]	<0,0001
Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	L: 6,9 (17,0) G: 5,7 (15,1)	MWD: 1,20	[-0,9;3,3]	0,2587
Therapiezufriedenheit (DTSQ)	k.A.	n.b.	n.b.	n.b.
HbA1c-Veränderung	L: -0,16 (0,83) G: -0,36 (0,82)	Adj. MWD: 0,20	[0,11;0,29]	0,0004
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	L: 663/776 G:706/775	RR: 0,94	[0,90;0,97]	0,0005
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	L: 135/776 G: 162/775	RR: 0,83	[0,68;1,02]	0,0793
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	L: 60/776 G: 85/775	RR: 0,70	[0,51;0,97]	0,0286
Besondere unerwünschte Ereignisse				
Hypersensitivitäts-ereignisse	L: 8/776 G: 6/775	RR: 1,33	[0,46;3,82]	0,5930
Renale Ereignisse	L: 4/776 G: 6/775	RR: 0,67	[0,19;2,35]	0,5244
Hepatische Ereignisse	L: 11/776	RR: 1,10	[0,47;2,57]	0,8284

Endpunkt	Dichotom: Ereignisraten (n/N) Kontinuierlich: Änderungen bis Woche 104 (MW [SD])	Behandlungseffekt		
		Schätzer	95%-KI	p-Wert
	G: 10/775			
Unerwünschte kardiale Ereignisse	L: 63/776 G: 78/775	RR: 0,81	[0,59;1,11]	0,1826
Unerwünschte vaskuläre Ereignisse	L: 89/776 G: 110/775	RR: 0,81	[0,62;1,05]	0,1087
Gewichtsveränderung	L: -1,39 (4,33) G: 1,29 (4,30)	Adj. MWD:-2,68	[-3,11;-2,25]	<0,0001

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz, G = Glimepirid, k.A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, L = Linagliptin, MW = Mittelwert, n.b. = nicht berechenbar, n.d. = nicht durchgeführt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung

Statistisch signifikante Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimepirid wurden hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend und nicht-schwerwiegend I und II) bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes, von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, der Gewichtsveränderung und des Auftretens kardiovaskulärer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse festgestellt. Des Weiteren konnte hinsichtlich zerebrovaskulärer Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Hospitalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Subgruppe der Männer gefunden werden. Für Hospitalisierungen bestand ein signifikanter Vorteil von Linagliptin in der Gruppe der Patienten, welche mit nur einem OAD vorbehandelt wurden. Hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse und vorab definierter kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse konnte ein signifikanter Vorteil von Linagliptin in der Gruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c ≥8,5% gefunden werden. Alle weiteren signifikanten Interaktionen wurden als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin zu Glimepirid bzw. kein größerer oder geringerer Nutzen von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid gezeigt werden.

Für die betrachteten Fragestellungen in der Mono- und Dreifachtherapie wurde je eine Nutzenbewertung von Linagliptin gegenüber Placebo durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Blutzuckersenkung durch Linagliptin bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo. Unter Linagliptin in der Monotherapie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf und in der Dreifachtherapie waren die Raten der schweren Hypoglykämien in beiden Behandlungsarmen gering und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Linagliptin und Placebo. In der Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurden in der Linagliptin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe häufiger nicht-schwerwiegende Hypoglykämien berichtet, was auf die stärkere HbA1c-Senkung bei unveränderter Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie zurückzuführen ist.

Daher kann wie in der Fachinformation beschrieben eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden.

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend),

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

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

Studienbezeichnung	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
1218.2 /n.a.	Ja	abgeschlossen	2 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung **12 Tage Behandlung**	Linagliptin 1 mg Linagliptin 2,5 mg Linagliptin 5 mg Linagliptin 10 mg Placebo
1218.3/ n.a.	Ja	abgeschlossen	2 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung **28 Tage Behandlung**	Linagliptin 2,5 mg Linagliptin 5 mg Linagliptin 10 mg Placebo
1218.5/ NCT00328172	Ja	abgeschlossen	6 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung; 2 Wochen Placebo *run-in*; **12 Wochen Behandlung;** 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 0,5 mg, Linagliptin 2,5 mg Linagliptin 5 mg Placebo offener Metformin Behandlungsarm
1218.6/ NCT00309608	Ja	abgeschlossen	6 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung; 2 Wochen Placebo *run-in*; **12 Wochen Behandlung;** 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Metformin + - Linagliptin 1 mg - Linagliptin 5 mg - Linagliptin 10 mg - Placebo - offener Glimepirid Behandlungsarm
1218.12/ n.a.	Ja	abgeschlossen	2 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung **4 Wochen Behandlung** 2-3 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 0,5 mg Linagliptin 2,5 mg Linagliptin 10 mg Placebo
1218.15/ NCT00641043	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 30 mg Placebo + Pioglitazon 30 mg
1218.16/ NCT00621140	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung, 2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Placebo
1218.17/	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*,	Linagliptin 5 mg +

Studienbezeichnung	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NCT00601250			falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungsphase	Metformin Placebo + Metformin
1218.18/ NCT00602472	Ja	abgeschlossen	2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg + Metformin + Sulfonylharnstoff Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff
1218.20/ NCT00622284	Ja	abgeschlossen	6 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in*, **104 Wochen Behandlung**, 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg + Metformin Glimepirid 1-4 mg + Metformin
1218.23/ NCT00654381	Ja	abgeschlossen	2 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **12 Wochen Behandlung** (**Periode 1**) **14 Wochen Behandlung** (**Periode 2**) 26 Wochen Extension (**Periode 3**) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	**Periode 1:** Linagliptin 5 mg Linagliptin 10 mg Placebo Voglibose 0,2 mg [3x täglich] **Periode 2:** Linagliptin 5 mg Linagliptin 10 mg Voglibose 0,2 mg [3x täglich] **Periode 3:** Linagliptin 5 mg Linagliptin 10 mg
1218.35/ NCT00819091	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung mit einem zweiten oralen Antidiabetikum neben Sulfonylharnstoff 2 Wochen Placebo-*run-in*, **18 Wochen Behandlung**, 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg + Glimepirid Placebo + Glimepirid
1218.36/ NCT00954447	Nein	abgeschlossen	2 Wochen Placebo *run-in* **52 Wochen Behandlung; bis zu weiteren 78 Wochen**	Linagliptin 5 mg zusätzlich zu Basal Insulin. Placebo zusätzlich

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			doppelt-blinde placebokontrollierte Verlängerung bis der letzte Patient 52 Wochen erreicht hat; 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	zu Basal Insulin
1218.37/ NCT00716092	Ja	abgeschlossen	2 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **4 Wochen Behandlung** 2 Wochen Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Sitagliptin 100 mg
1218.40/ NCT00736099	Ja	abgeschlossen	**78 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Offene Weiterbehandlung Studien 1218.15- .18 Linagliptin 5 mg als Monotherapie oder abhängig von der primären Studie in Kombination mit Metformin, Pioglitazon oder Metformin + Glimepirid
1218.43/ NCT00800683	Ja	abgeschlossen	2 Wochen Placebo-*run-in* **12 Wochen Behandlung** mit unveränderter Hintergrundtherapie, **40 Wochen Behandlung** mit veränderbarer Hintergrundtherapie 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Placebo
1218.46/ NCT00798161	Nein	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5 mg + Metformin 500 mg [2x täglich]. Linagliptin 2,5 mg + Metformin 1000 mg [2x täglich] Linagliptin 5 mg [1x täglich] + Metformin 500 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				[2x täglich] Linagliptin 5 mg [1x täglich] + Metformin 1000 mg [2x täglich] offene Behandlung bei Pat. mit *Baseline* HbA1c ≥11% mit Linagliptin 2,5 mg + Metformin 1000 mg [2x täglich]
1218.50/ NCT00740051	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **18 Wochen Behandlung** (**Periode 1** vs. Placebo) **34 Wochen Behandlung** (**Periode 2** - verblindeter Wechsel von Placebo auf Glimepirid) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	**Periode 1:** Linagliptin 5 mg Placebo **Periode 2:** Linagliptin 5 mg Glimepirid 1-4 mg
1218.52/ NCT00915772	Nein	abgeschlossen	**54 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5 mg + Metformin 500 mg [2x täglich] Linagliptin 2,5 mg + Metformin 1000 mg [2x täglich] (Fortsetzung der Studie 1218.46)
1218.62/ NCT01012037	Ja	abgeschlossen	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo-*run-in* **12 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 2,5 mg + Metformin [2x täglich] Linagliptin 5 mg [1x täglich] + Metformin [2x täglich] Placebo+Metformin [2x täglich]
1218.63/ NCT01084005	Nein	abgeschlossen	2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung,**	Linagliptin 5 mg Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	
1218.75/ NCT01194830	Nein	abgeschlossen	2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Placebo
1218.78/ NCT01204294	Nein	abgeschlossen	2 Wochen Placebo *run-in* **52 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg in Kombination mit zugelassener Medikation
RCT in Auswertung				
1218.61/ NCT00996658	Nein	wird ausgewertet	2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg + Metformin + Pioglitazon Placebo + Metformin+ Pioglitazon
1218.64/ NCT01087502	Nein	wird ausgewertet	2 Wochen Placebo *run-in* **12 Wochen Behandlung** (**Periode 1** vs. Placebo) **40 Wochen Behandlung** (**Periode 2** - verblindeter Wechsel von Placebo auf Glimepirid) 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	**Periode 1:** Linagliptin 5 mg Placebo **Periode 2:** Linagliptin 5 mg Glimepirid 1-4 mg
1218.65/ NCT01215097	Nein	wird ausgewertet	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **24 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Placebo Metformin-Hintergrundtherapie
1218.66/ NCT01214239	Nein	wird ausgewertet	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in*	Linagliptin 5 mg Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			24 Wochen Behandlung, 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	
Laufende RCTs				
1218.56/ NCT01342484	Nein	laufend	2 Wochen Placebo *run-in* **12 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 1 mg Linagliptin 5 mg Placebo
1218.60/ NCT01438814	Nein	laufend	2 Wochen *run-in* **14 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtung	Linagliptin 5 mg + Metformin 500 mg [1x täglich] Placebo + Metformin 500 mg [2x täglich]
1218.74/ NCT01243424	Nein	laufend	2 Wochen Placebo *run-in* **400 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	Linagliptin 5 mg Glimepirid 1-4 mg Monotherapie oder in Kombination mit Hintergrundtherapie
1264.3/ NCT01183013	Nein	laufend	4 Wochen *wash-out*, falls Vorbehandlung 2 Wochen Placebo *run-in* **30 Wochen Behandlung (Periode 1) und** **54 Wochen Behandlung (Periode 2),** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	**Periode 1:** Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 15 mg Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 30 mg Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 45 mg Pioglitazon 15 mg Pioglitazon 30 mg Pioglitazon 45 mg Linagliptin 5 mg **Periode 2:** Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 30 mg Linagliptin 5 mg + Pioglitazon 45 mg Pioglitazon 30 mg Pioglitazon 45 mg
1218.83/ NCT01512979	Nein	laufend	4 Wochen *Screening* **24 Wochen**	Linagliptin 5 mg Linagliptin 5 mg +

Studienbezeichnung	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
			Behandlung 1 Woche Nachbeobachtung	Metformin 1500 mg Linagliptin 5 mg+ Metformin 1000 mg
1275.1/ NCT01422876	Nein* *nicht für Linagliptin nur für BI10773	laufend	3 Wochen *Screening* **52 Wochen Behandlung** 1 Woche Nachbeobachtungs-Phase	BI 10773 25 mg/ Linagliptin 5 mg BI 10773 10 mg/ Linagliptin 5 mg BI 10773 25 mg BI 10773 10 mg Linagliptin 5 mg
n.a. = nicht anwendbar				

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.

Tabelle 4-5 basiert auf dem Stand der Information vom 10.07.2012. Keine der angefangenen Studien wurde abgebrochen.

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**
1218.2	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.3	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.5	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.6	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.12	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.15	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Linagliptin wurde in Kombination mit Pioglitazon untersucht).
1218.16	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Vergleich gegen Sulfonylharnstoff)
1218.17	Kriterium E3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
1218.23	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Vergleich gegen Sulfonylharnstoff)
1218.35	Kriterium E2 Intervention (Linagliptin wurde in Kombination mit Glimepirid untersucht) nicht erfüllt.
1218.36	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt (Linagliptin wurde in Kombination mit Basal Insulin untersucht).
1218.37	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.40	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt - offene Verlängerungsstudie der Studien 1218.15 – 1218.18
1218.43	Kriterium E2 Intervention und E3 Komparator nicht erfüllt (Linagliptin 5 mg vs. Placebo auf Insulin/Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie wurde untersucht).
1218.46	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Vergleich gegen Sulfonylharnstoff)
1218.50 (2.Phase)[a]	Kriterium E5 für 2.Phase (Randomisierung erfolgte vor der 1. Phase der Studie [Linagliptin vs. Placebo]). Infolgedessen wiesen die Patienten beider Behandlungsarme zu Beginn der 2. Phase (Linagliptin vs. Glimepirid) unterschiedliche Vorbehandlungen auf, daraus ergibt sich das Fehlen einer Strukturgleichheit.
1218.52	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Vergleich gegen Sulfonylharnstoff)
1218.56	Kriterium E1 Population nicht erfüllt
1218.60	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.61	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1218.62	Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt
1218.63	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt (kein Vergleich gegen Sulfonylharnstoff)
1218.64	Studie noch nicht abgeschlossen E6 für 1.Phase, E5 für 2.Phase (Randomisierung erfolgte vor der 1. Phase der Studie [Linagliptin vs. Placebo]). Infolgedessen weisen die Patienten beider Behandlungsarme zu

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Beginn der 2. Phase (Linagliptin vs. Glimepirid) unterschiedliche Vorbehandlungen auf.
1218.65	Studie noch nicht abgeschlossen, Kriterium E3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
1218.66	Studie noch nicht abgeschlossen, Kriterium E3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
1218.74	CAROLINA-Studie erfüllt alle Kriterien für Einschluss, ist aber noch nicht abgeschlossen
1218.75	Kriterium E1 Population („Patienten mit Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikationen“) nicht erfüllt
1218.78	Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1218.83	Kriterium E3 Komparator nicht erfüllt
1264.3	Studie noch nicht abgeschlossen, Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
1275.1	Studie noch nicht abgeschlossen, Kriterium E2 Intervention nicht erfüllt
[a] Für eine detaillierterer Begründung des Ausschlusses, siehe Abschnitte 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.1.4	

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

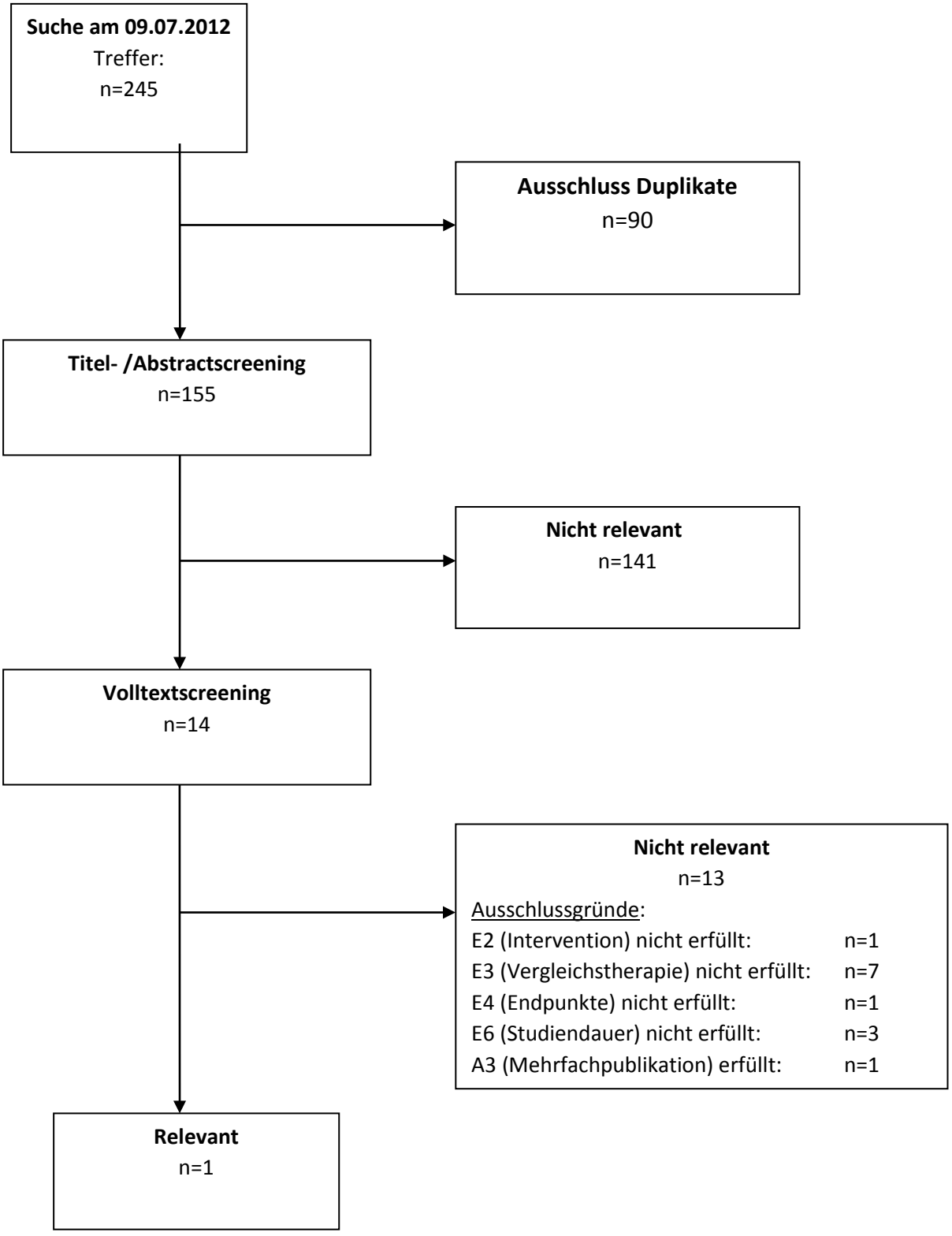


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zu Linagliptin aufgeführt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2.

Die Literaturrecherche vom 09.07.2012 erzielte 245 Treffer. Nach Ausschluss von 90 Duplikaten wurden 155 Publikationen gemäß Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf Informationen aus Titel und Abstract wurden 141 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 14 identifizierten Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlussschlusskriterien überprüft. Mit Ausnahme einer Veröffentlichung, in der die Daten der nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen Studie 1218.20 dargestellt sind, entsprachen alle im Volltext gescreenten Publikationen nicht den Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (siehe Abbildung 1 und Anhang 4-C). Die Studie 1218.18 wurde ebenfalls identifiziert, aber als nicht relevant eingestuft wurde, da sie nur für die Beschreibung des medizinischen Nutzens verwendet werden kann und nicht der für die zweckmäßige Vergleichstherapie benötigte Komparator vorhanden war (Nichterfüllung von Einschlusskriterium E3).

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zu Sulfonylharnstoffen sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 aufgeführt.

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])**
1218.20	clinicaltrials.gov [30] ICTRP, Suchportal der WHO [31]	Ja	Ja
1218.50 (1.Phase)	clinicaltrials.gov [32], ICTRP, Suchportal der WHO [33]	Ja	Nein
1218.18	clinicaltrials.gov [34] ICTRP, Suchportal der WHO [35]	Ja	Ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	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						
Monotherapie						
1218.50 (1. Phase)	ja	ja	nein	ja [36-39]	ja [32, 33]	nein
Kombination mit Metformin (Zweifachkombination)						
1218.20	ja	ja	nein	ja [25, 29]	ja [30, 31]	ja [40]
Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Dreifachtherapie)						
1218.18	ja	ja	nein	ja [41, 42]	ja [34, 35]	ja [43]

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.

Monotherapie:

Studie 1218.50 verglich bei Patienten mit einer Kontraindikation für bzw. einer Unverträglichkeit gegen Metformin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin im ersten Teil der Studie gegenüber Placebo (Behandlungsdauer 18 Wochen) und im zweiten Teil der Studie gegenüber Glimepirid (Behandlungsdauer 34 Wochen). Für einen direkten Vergleich gegenüber Glimepirid hätte hier somit der Behandlungszeitraum ab 18 Wochen (2.Studienphase) betrachtet werden müssen. Die 2.Studienphase eignet sich jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Monotherapie, da vor Beginn der 2. Phase keine Randomisierung durchgeführt wurde und somit nicht von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme bei Eintritt in die 2. Phase ausgegangen werden kann. Weitere Gründe für eine fehlende Strukturgleichheit sind die unterschiedliche Behandlung innerhalb der ersten 18 Wochen - dies ist vor allem für Patienten von Bedeutung, welche vor Randomisierung bereits ein orales Antidiabetikum einnahmen - und die Tatsache, dass nicht alle Patienten an der zweiten Phase der Studie teilnahmen.

Dennoch wird diese Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linagliptin gegenüber Placebo dargestellt.

Ein direkter Vergleich zwischen Linagliptin und der seitens des G-BA festgelegten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff ist für die Monotherapie somit nicht möglich, da hierzu keine geeigneten Studien vorliegen.

Details zum Studiendesign von Studie 1218.50 sind in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da bei der bibliographischen Literaturrecherche keine geeigneten Studien mit Sulfonylharnstoffen gefunden wurden, die die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllten (Abbildung 3, Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Zweifachkombination

Für die Zweifachtherapie liegt eine direkt vergleichende Studie (1218.20) vor, die für die Zusatznutzenbewertung relevant ist.

Desweiteren liegt mit der Studie 1218.17 eine Placebo-kontrollierte Studie vor. Da jedoch mit der 1218.20 eine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, wird die Studie 1218.17 als für die Zusatznutzenbewertung nicht relevant klassifiziert. Deshalb werden nachfolgend die Ergebnisse der Studie 1218.17 nur kurz zusammengefasst.

<u>Studie 1218.17</u>

In dieser RCT für Linagliptin vs. Placebo in der Kombination mit Metformin mit 701 Patienten (Linagliptin n=524 und Placebo n=177) über 24 Wochen zeigten sich folgende Ergebnisse bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit:

- Während der gesamten Studiendauer trat in keiner der beiden Gruppen ein Todesfall auf.
- Der HbA1c-Wert wurde in der Linagliptin-Gruppe statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,64%, 95%-KI [-0,78%, -0,50%], p<0,0001).
- Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (Linagliptin-Gruppe: 0,6%, n=3/523; Placebo-Gruppe: 2,8%, n=5/177). Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.
- In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse auf. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptin-Gruppe ergibt sich ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin.
- Von den als nicht-schwerwiegend beurteilten Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten von ≥54 mg/dl - ≤70 mg/dl bzw. unter 54 mg/dl waren in der Linagliptin-Gruppe kein (0%) und in der Placebo-Gruppe 1,7% bzw. 0,6% der Patienten betroffen. Bei gleichzeitig stärkerer Verringerung des HbA1c in der Linagliptin-Gruppe ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin.
- Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Gruppen ähnlich (Linagliptin-Gruppe: 52,8%, Placebo-Gruppe: 55,4%).

- Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Linagliptin leicht höher als unter Placebo (Linagliptin-Gruppe: 3,4%, Placebo-Gruppe 2,3%).
- Die Hospitalisierungsrate während der Studie war in der Linagliptin-Gruppe geringfügig höher als in der Placebo-Gruppe (Linagliptin-Gruppe: 3,3%, Placebo-Gruppe: 1,7%).
- Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin-Gruppe: 1,5%, Placebo-Gruppe: 1,7%).
- Kardiale unerwünschte Ereignisse traten unter Linagliptin etwas häufiger auf als unter Placebo auf (Linagliptin-Gruppe: 2,3%, Placebo-Gruppe: 0,6%).
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten in den beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Linagliptin-Gruppe: 4,2%, Placebo-Gruppe: 4,0%).
- In beiden Behandlungsgruppen konnte eine ähnliche Veränderung des Gewichts erreicht werden. Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um -0,4 kg (SD 3,3) und in der Placebo-Gruppe um -0,5 kg (SD 3,3).

In der Zweifachtherapie wurde deshalb nur die direkt vergleichende Studie 1218.20 für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen.

Dreifachtherapie

Bei Patienten, die mit einer Zweifachkombination, bestehend aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid, nicht ausreichend behandelt waren, wurde in der RCT 1218.18 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linagliptin gegenüber Placebo untersucht. Die Zulassung für diese Indikation wurde aufgrund dieser Daten erteilt [41].

Details zum Studiendesign von Studie 1218.18 sind in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

Für die Dreifachtherapie mit Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Metformin und Humaninsulin liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Um einen direkten Vergleich zur Darstellung des Zusatznutzens in der Dreifachtherapie durchführen zu können, wäre eine Studie wie in Abbildung 2 dargestellt notwendig gewesen, die bei einer Metformin-Hintergrundtherapie einen Interventionsarm SH + Linagliptin mit einem Interventionsarm Insulin verglichen hätte.

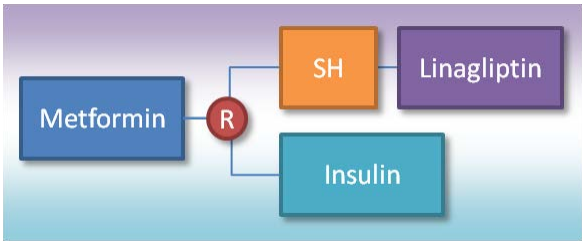


Abbildung 2: Darstellung des direkten Vergleichs für die Dreifachtherapie, R = Randomisierung

Da jedoch keine Studien identifiziert werden konnten, die diesem Design entsprechen und somit für einen adäquaten direkten Vergleich geeignet wären, konnte zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie in der Dreifachtherapie kein direkter Vergleich herangezogen werden.

Die in den Zulassungsstudien von Linagliptin angewandten Studiendesigns erlauben auch keinen adäquaten indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Zusammenfassend kann in der Mono- und Dreifachtherapie weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Festlegung des G-BA durchgeführt werden. In diesen Therapiesituationen wird der Nutzen anhand der placebo-kontrollierten Studien 1218.50 und 1218.18 dargestellt. Im Folgenden wird der Zusatznutzen daher ausschließlich für die Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie verfolgt.

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.

In den folgenden Tabellen finden sich Angaben zum Studiendesign und zu Endpunkten (Tabelle 4-9), zur Behandlung (Tabelle 4-10) sowie zu den *Baseline*-Charakteristika der untersuchten Populationen beider Behandlungsarme (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-23) der in die Nutzenbewertung von Linagliptin eingeschlossenen RCT.

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**
Monotherapie						
1218.50	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, für die eine Therapie mit Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist	Linagliptin (n=151) Placebo (n=76)	*Wash-out* (ggf.): 4 Wochen *Run-in*: 2 Wochen Behandlung (Placebo-Vergleich): 18 Wochen *Follow-Up*: 1 Woche	International: 53 Zentren in 7 Ländern: Kanada, Mexiko, Philippinen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA 06/2008 – 08/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> HbA1c-Veränderung von *Baseline* bis Woche 18 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend, nicht schwerwiegend), Gewichtsveränderung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Therapiezufriedenheit (DTSQ), Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE (SUE); Therapieabbruch aufgrund von UEs Besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse)
Zweifachtherapie						
1218.20	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Metformin Behandlung in stabiler Tagesdosis von mindestens 1500 mg	Linagliptin (n=776) Glimepirid (n=775)	*Wash-out* (ggf.): 6 Wochen *Run-in*: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen *Follow-Up*: 1	International: 209 Zentren in 16 Ländern: Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong	<u>Primärer Endpunkt:</u> HbA1c-Veränderung von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104 (Nicht-Unterlegenheit) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> HbA1c-Veränderung von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104

				Woche	Kong, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, UK, Ungarn, USA 02/2008 – 12/2010	(Überlegenheit) Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend, nicht schwerwiegend), Gewichtsveränderung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Therapiezufriedenheit (DTSQ), Kardiovaskuläre Ereignisse, Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE (SUE); Therapieabbruch aufgrund von UEs Besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse)
Dreifachtherapie						
1218.18	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Linagliptin (n=793) Placebo (n=265)	*Run-in:* 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen *Follow-up:* 1 Woche	International: 100 Zentren in 11 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, China, Deutschland, Korea, Philippinen, Russland, Taiwan, Türkei, UK 02/2008 – 05/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> HbA1c-Veränderung von *Baseline* bis Woche 24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend, nicht schwerwiegend), Gewichtsveränderung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Therapiezufriedenheit (DTSQ), Auftreten und Intensität unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE (SUE); Therapieabbruch aufgrund von UEs

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

Studie	**Linagliptin**	**Glimepirid**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Monotherapie			
1218.50	Linagliptin 5 mg	Placebo	Patienten, die vor der Studie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt wurden, traten vor Randomisation in eine 6-wöchige *wash-out*-Periode ein. 2 Wochen vor Ende der *wash-out*-Periode startete eine 2-wöchige Placebo *run-in*-Phase, in die alle Patienten, unabhängig davon, ob eine weitere Vorbehandlung gegeben wurde, eintraten.
Zweifachtherapie			
1218.20	Linagliptin 5 mg + Placebo für Glimepirid	Glimepirid 1 mg, 2 mg, 3 mg oder 4 mg + Placebo für Linagliptin	Patienten, die vor der Studie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt wurden, traten vor Randomisation in eine 6-wöchige *wash-out*-Periode ein. Anschließend begann eine 2-wöchige Placebo *run-in*-Phase, in die alle Patienten, unabhängig davon, ob eine weitere Vorbehandlung gegeben wurde, eintraten.
Dreifachtherapie			
1218.18	Linagliptin 5 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff in der Dosierung der Vorbehandlung	Placebo + Metformin und Sulfonylharnstoff in der Dosierung der Vorbehandlung	2 Wochen Placebo-*run-in*-Periode, anschließend Behandlung

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, BMI) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*treated set* [TS])

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**BMI (kg/m^2)** **Mittelwert (SD)**
1218.50				
Linagliptin	151	56,4 (10,6)	63,6/ 36,4	29,1 (5,6)
Placebo	76	56,7 (9,7)	56,6/ 43,4	30,2 (5,0)
1218.20				
Linagliptin	776	59,8 (9,4)	40,5/ 59,5	30,2 (4,8)
Glimepirid	775	59,8 (9,4)	39,2/ 60,8	30,3 (4,6)
1218.18				

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w /m (%)	BMI (kg/m^2) Mittelwert (SD)
Linagliptin	792	58,3 (9,9)	53,2/ 46,8	28,4 (4,8)
Placebo	263	57,6 (9,7)	51,7/ 48,3	28,2 (4,5)

BMI = *Body Mass Index*, SD = Standardabweichung

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

Studie Gruppe	Rasse n (%)				
	Kaukasisch	Asiatisch	Schwarz oder Afro-Amerikanisch	Indianer oder Ureinwohner Alaskas	Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner
1218.50					
Linagliptin	106 (70,2)	42 (27,8)	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,7)
Placebo	51 (67,1)	21 (27,6)	3 (3,9)	1 (1,3)	0 (0,0)
1218.20					
Linagliptin	660 (85,1)	94 (12,1)	20 (2,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
Glimepirid	659 (85,0)	96 (12,4)	18 (2,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
1218.18					
Linagliptin	376 (47,5)	404 (51,0)	6 (0,8)	6 (0,8)	0 (0,0)
Placebo	116 (44,1)	141 (53,6)	2 (0,8)	4 (1,5)	0 (0,0)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Gruppe, *Baseline* Hüftumfang) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS)

Studie Gruppe	Ethnische Gruppe n (%)			*Baseline* Hüftumfang (cm) Mittelwert (SD)
	Hispanisch/Latino	Andere	f.W.	
1218.50				
Linagliptin	31 (20,5)	120 (79,5)	0 (0,0)	96,9 (12,5)
Placebo	14 (18,4)	62 (81,6)	0 (0,0)	100,5 (12,5)
1218.20				
Linagliptin	21 (2,7)	754 (97,2)	1 (0,1)	103,8 (13,0)
Glimepirid	19 (2,5)	755 (97,4)	1 (0,1)	104,2 (12,1)
1218.18				
Linagliptin	180 (22,7)	611 (77,1)	1 (0,1)	97,1 (12,9)
Placebo	58 (22,1)	204 (77,6)	1 (0,4)	97,2 (13,3)

f.W. = fehlende Werte, SD = Standardabweichung

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Zeit seit Diagnose, *Baseline* FPG, *Baseline* HbA1c) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Full Analysis Set* [FAS][a])

Studie **Gruppe**	**Zeit seit Diagnose von Diabetes n (%)**			***Baseline* FPG (mg/dL) Mittelwert (SD)**	***Baseline* HbA1c (%) Mittelwert (SD)**
	bis 1 Jahr	**>1 bis 5 Jahre**	**>5 Jahre**		
1218.50					
Linagliptin	32 (21,8)	75 (51,0)	40 (27,2)	183,3 (46,4)	8,1 (1,0)
Placebo	18 (24,7)	40 (54,8)	15 (20,5)	180,5 (44,7)	8,1 (0,9)
1218.20					
Linagliptin	50 (6,5)	316 (41,4)	398 (52,1)	164,5 (42,8)	7,7 (0,9)
Glimepirid	58 (7,7)	291 (38,5)	406 (53,8)	166,1 (42,1)	7,7 (0,9)
1218.18					
Linagliptin	24 (3,1)	185 (23,8)	569 (73,1)	159,3 (36,5)	8,2 (0,8)
Placebo	5 (1,9)	64 (24,4)	193 (73,7)	162,6 (37,1)	8,1 (0,8)

[a] Studie 1218.50: Basierend auf 147 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 73 Patienten in der Placebo-Gruppe, Studie 1218.20: Basierend auf 740 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 735 Patienten in der Glimepirid-Gruppe, Studie 1218.18: Basierend auf 778 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 262 Patienten in der Placebo-Gruppe

FPG = Nüchternblutzucker, SD = Standardabweichung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (*Baseline* HbA1c [kategorial]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS[a])

Studie **Gruppe**	***Baseline* HbA1c (kategorial) n (%)**			
	<7,0%	**7,0% - <8,0%**	**8,0% - <9,0%**	**≥9,0%**
1218.50				
Linagliptin	11 (7,5)	60 (40,8)	52 (35,4)	24 (16,3)
Placebo	5 (6,8)	31 (42,5)	26 (35,6)	11 (15,1)
1218.20				
Linagliptin	173 (22,6)	318 (41,6)	203 (26,6)	70 (9,2)
Glimepirid	162 (21,5)	346 (45,8)	175 (23,2)	72 (9,5)
1218.18				
Linagliptin	36 (4,6)	309 (39,7)	297 (38,2)	136 (17,5)
Placebo	15 (5,7)	104 (39,7)	95 (36,3)	48 (18,3)

[a] Studie 1218.50:Basierend auf 147 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 73 Patienten in der Placebo-Gruppe, Studie 1218.20: Basierend auf 740 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 735 Patienten in der Glimepirid-Gruppe, Studie 1218.18: Basierend auf 778 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 262 Patienten in der Placebo-Gruppe

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nierenfunktionsstörung[a], Vorbehandlung[b]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Stadium der Nierenfunktionsstörung[c] n (%)				Anzahl vorheriger OAD n (%)			
	0-1	2	3	4-5	0	1	2	3[e]
1218.50								
Linagliptin	81 (53,6)	54 (35,8)	15 (9,9)	1 (0,7)	81 (55,1)	63 (42,9)	3 (2,0)	k.A.
Placebo	46 (60,5)	24 (31,6)	6 (7,9)	0 (0,0)	38 (52,1)	34 (46,6)	1 (1,4)	k.A.
1218.20								
Linagliptin	396 (51,0)	344 (44,3)	36 (4,6)	0 (0,0)	n.z.	535 (70,0)	228 (29,8)	1 (0,1)
Glimepirid	371 (47,9)	365 (47,1)	39 (5,0)	0 (0,0)	n.z.	543 (70,7)	220 (29,1)	1 (0,1)
1218.18								
Linagliptin	443 (55,9)	282 (35,6)	37 (4,7)	30 (3,8)[d]	1 (0,1)	0 (0,0)	776 (99,7)	1 (0,1)
Placebo	158 (60,1)	83 (31,6)	16 (6,1)	6 (2,3)[d]	0 (0,0)	0 (0,0)	262 (100)	0 (0,0)

[a] Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der behandelten Patienten (TS)
[b] Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im FAS
[c] Siehe dazu Tabelle 4-23
[d] Dies sind fehlende Werte, und nicht Werte zu Stadium 4-5
[e] In Studie 1218.18 hat ein Patient >2 vorherige OAD eingenommen

k.A.= keine Angaben, n.z. = nicht zutreffend

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.50)

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin n (%)	Linagliptin N=151	Placebo N=76
1218.50	Metformin	11 (7,5)	9 (12,3)
	Sulfonylharnstoff	48 (32,7)	24 (32,9)
	Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	1 (0,7)
	Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	DPP-4-Inhibitor	0 (0,0)	1 (0,7)
	GLP-1 Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Anderes Antidiabetikum	1 (1,4)	2 (1,4)
	Metformin + Sulfonylharnstoff	3 (2,0)	1 (1,4)
	Metformin + Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	0 (0,0)
	Glitazone + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin n (%)	Linagliptin N=151	Placebo N=76
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor + Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone+DPP-4	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone+ Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
	keine	81 (55,1)	38 (52,1)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.20)

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin n (%)	Linagliptin N=776	Glimepirid N=775
1218.20	Nur Metformin	535 (70,0)	543 (70,7)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor	6 (0,8)	4 (0,5)
	DPP-4-Inhibitor	9 (1,2)	8 (1,1)
	Glinide	16 (2,1)	10 (1,3)
	Glitazone	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff	196 (25,7)	197 (26,1)
	Sulfonylharnstoff + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor	0 (0,0)	1 (0,1)
	Sulfonylharnstoff + anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	0 (0,0)
	Anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	1 (0,1)

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.18)

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin n (%)	Linagliptin N=778	Placebo N=262
1218.18	Metformin	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff	0 (0,0)	0 (0,0)
	Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	DPP-4-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	GLP-1-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	0 (0,0)
	Metformin + Sulfonylharnstoff	775 (99,6)	262 (100,0)

	Metformin + Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Metformin + Glinide	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	Metformin + Sulfonylharnstoff + Andere	1 (0,1)	0 (0,0)
	Metformin + Sulfonylharnstoff + Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	Glitazone + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor + Glinide	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone+DPP-4	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + Glitazone+ Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
	keine	1 (0,1)	0 (0,0)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.50)

Studie	**Disposition n (%)**	**Linagliptin N=151**	**Placebo N=76**
1218.50	Randomisiert	151	76
	Studie begonnen/ Behandlung erhalten	151 (100,0)	76 (100,0)
	Studie regulär beendet (Placebo-Phase)	137 (90,7)	64 (84,2)
	Studie vorzeitig abgebrochen	14 (9,3)	12 (15,8)
	Fehlende Wirksamkeit[a]	2 (1,3)	1 (1,3)
	Unerwünschtes Ereignis	1 (0,7)	0 (0,0)
	Protokollverletzung	1 (0,7)	2 (2,6)
	Lost-to-follow-up	4 (2,6)	2 (2,6)
	Ablehnung die Studienmedikation weiter einzunehmen	5 (3,3)	5 (6,6)
	Andere (nicht spezifiziert)	1 (0,7)	2 (2,6)

[a] Inklusive Patienten die aufgrund von Hyperglykämien die Studie abgebrochen haben

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.20)

Studie	**Disposition n (%)**	**Linagliptin N=776**	**Glimepirid N=775**
1218.20	Randomisiert	777	775
	Studie begonnen/ Behandlung erhalten	776 (100,0)	775 (100,0)
	Studie regulär beendet	587 (75,6)	604 (77,9)

Studie vorzeitig abgebrochen	189 (24,4)	171 (22,1)
Fehlende Wirksamkeit[a]	45 (5,8)	15 (1,9)
Unerwünschtes Ereignis	61 (7,9)	90 (11,6)
Protokollverletzung	12 (1,5)	5 (0,6)
Lost-to-follow-up	11 (1,4)	13 (1,7)
Widerruf des Patienten	27 (3,5)	24 (3,1)
Andere (nicht spezifiziert)	33 (4,3)	24 (3,1)

[a] Inklusive Patienten die aufgrund von Hyperglykämien die Studie abgebrochen haben

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 1218.18)

Studie	**Disposition n (%)**	**Linagliptin N=792**	**Placebo N=263**
1218.18	Randomisiert	793	265
	Studie begonnen/ Behandlung erhalten	792 (100,0)	263 (100,0)
	Studie regulär beendet	734 (92,7)	242 (92,0)
	Studie vorzeitig abgebrochen	58 (7,3)	21 (8,0)
	Fehlende Wirksamkeit[a]	2 (0,3)[b]	4 (1,5)[b]
	Unerwünschtes Ereignis	23 (2,9)	5 (1,9)
	Protokollverletzung	19 (2,4)	4 (1,5)
	Lost-to-follow-up	k.A.	k.A.
	Widerruf des Patienten	14 (1,8)	8 (3,0)
	Andere (nicht spezifiziert)	k.A.	k.A.

[a] Inklusive Patienten die aufgrund von Hyperglykämien die Studie abgebrochen haben
[b] unter unerwünschten Ereignissen betrachtet
k.A. = keine Angaben

Tabelle 4-23: Stadien der Nierenfunktionsstörung

Stadium der Nierenfunktionsstörung (NI)	eGFR (mL/min) (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
0 (Keine NI) :	≥90[a]
1:	≥90[b]
2:	60–89
3:	30–59
4–5:	<30

[a] Keine Anzeichen eines Nierenschadens
[b] Albuminurie – Nierenschaden

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

Design

Monotherapie

Die Studie 1218.50 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase III Studie. In parallelen Gruppen wurde die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin im ersten Teil der Studie vs. Placebo und im zweiten Teil der Studie vs. Glimepirid untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden Typ 2 Diabetiker im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit einem BMI $\leq$40 kg/m^2, bei denen eine Therapie mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht möglich war. Insgesamt wurden 227 Patienten randomisiert. Das Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:2, so dass 76 Patienten in die Placebo- und 151 Patienten in die Linagliptin-Gruppe randomisiert wurden.

Die 1. Phase der Studie umfasste eine 18-wöchige Behandlungsphase, in der die Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe täglich eine 5 mg Linagliptin Tablette, in der Kontrollgruppe eine Placebo Tablette einnahmen. Für Patienten, die vor Studienbeginn mit anderen OAD behandelt wurden, ging eine 6-wöchige *wash-out*-Phase (inklusive 2 Wochen Placebo-*run-in*) voraus. Patienten ohne vorherige Behandlung durchliefen lediglich die 2-wöchige *run-in*-Phase. In der 2. Phase der Studie wurden die Patienten, die vorher Placebo erhielten, auf Glimepirid umgestellt und weitere 34 Wochen beobachtet. Die 2. Phase der Studie wurde für die vorliegende Bewertung aufgrund fehlender Relevanz für die Linagliptin Bewertung nicht weiter berücksichtigt, da die Patienten unterschiedlich vorbehandelt waren und zu Beginn der 2. Phase keine weitere Randomisierung stattfand.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Linagliptin versus Placebo bezüglich der Veränderung des HbA1c in Woche 18. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien), die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für die Auswertung der Hypoglykämien wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte auf Basis einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA Verfahren) sowie auf deskriptiven Auswertungen. Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte ebenso auf Basis deskriptiver Analysen sowie auf der Auswertung von Laborparametern. Als Datengrundlage für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte diente das FAS. Das FAS beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben, zu der sie randomisiert wurden und bei denen zwei HbA1c-Wert Messungen, einmal zu *Baseline* und zum Zweiten während der Behandlungszeit vorlag (73 Patienten in der Placebo- vs. 147 Patienten in der Linagliptin-Gruppe). Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des *Treated Set* (TS). Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine

Medikation während der Behandlungsperiode erhalten haben (76 Patienten in der Placebo- vs. 151 Patienten in der Linagliptin-Gruppe).

Zweifachtherapie

Studie 1218.20 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die auf eine stabile Tagesdosis von mindestens 1500 mg Metformin eingestellt waren, entweder auf eine Behandlung mit Linagliptin 5 mg oder mit Glimepirid 1-4 mg randomisiert wurden. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker mit Metformin (Tagesdosis ≥1.500 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen OAD unzureichend kontrolliert war. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen.

Am Anfang der Studie gab es eine 6-wöchige *wash-out*-Phase, in der die bisherige orale antidiabetische Therapie abgesetzt wurde, soweit sie zusätzlich zu Metformin gegeben worden war. Für Patienten, die mit Metformin-Monotherapie vorbehandelt waren, entfiel diese *wash-out*-Phase. Danach folgte eine zweiwöchige offene Placebo *run-in*-Phase. Die Randomisierung wurde am Ende der *run-in*-Phase vorgenommen.

Während der gesamten Studiendauer nahmen die Patienten Metformin als Basistherapie in unveränderter Dosis weiter ein. Zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase von 104 Wochen Dauer wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Linagliptin (5 mg/Tag) oder Glimepirid zugeteilt. In den ersten zwölf Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte in 4-wöchigen Intervallen eine Dosistitration von Glimepirid (1-4 mg/Tag) solange die Werte des *fasted* HBGM (*Home blood glucose monitoring*) >110 mg/dL (6.1 mmol/L) waren. Der 104-wöchigen Behandlungsphase folgte eine einwöchige *Follow-up*-Phase.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes am Studienende im Vergleich zu *Baseline* zu zeigen. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit (bzgl. der präspezifizierten Schranke von 0,35%) war ein statistischer Test auf Überlegenheit vorgesehen. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienbeginn und für die vorausgegangene antidiabetische Behandlung. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurden Tests auf Überlegenheit durchgeführt. Die geplante Interimanalyse (Amendment Nummer 4 zum Studienprotokoll vom 29. Oktober 2008) nach 52 Wochen Behandlungsdauer war Teil der konfirmatorischen Testprozedur. Das multiple Testniveau wurde mithilfe der Bonferroni-Korrektur kontrolliert. Das multiple Niveau α=0,05 wurde auf die Tests zu Woche 52 (α=0,025) und Woche 104 (α=0,025) aufgeteilt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert hinsichtlich des HbA1c-Werts zu Beginn der *run-in*-Periode (<8,5% versus ≥8,5%) und bezüglich der Zahl der OAD bei Aufnahme in die Studie (Metformin Monotherapie versus Metformin plus ein weiteres OAD).

Die Patienten hatten während der randomisierten Periode die Möglichkeit eine *Rescue*-Therapie mit Pioglitazon zu beginnen, wenn der Patient einen „bestätigten" Nüchternblutzuckerspiegel >240 mg/dL (>13,3 mmol/L) oder einen HbA1c-Wert >8,5% während der Behandlungsphase zwischen Woche 28 und Woche 104 aufwies. Als „bestätigt" galt die Erhöhung des Nüchternblutzuckers nach mindestens zwei Messungen an zwei verschiedenen Tagen, von denen mindestens eine Messung im Prüfzentrum stattfand. Wenn der Nüchternglukosespiegel oder der HbA1c trotz der *Rescue*-Therapie auf Werten >240 mg/dL bzw. >8,5% blieb, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen (Daten sind allerdings mittels LOCF in die Analyse eingegangen).

Dreifachtherapie

Die Studie 1218.18 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vs. Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff untersucht. In die Studie wurden Typ 2 Diabetiker eingeschlossen, bei denen trotz medikamentöser Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff die Blutzuckereinstellung unzureichend war. Insgesamt wurden in der Studie 1.058 Patienten randomisiert. Davon wurden 793 Patienten der Linagliptin- und 265 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt.

Dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum, in der die Linagliptin-Gruppe täglich 5 mg Linagliptin als Tablette, die Kontrollgruppe täglich eine Placebo-Tablette einnahm, ging eine 2-wöchige *run-in* Phase voraus. Metformin sowie Sulfonylharnstoff wurden in derselben Dosierung weiter eingenommen wie bereits vor Studienbeginn.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Linagliptin versus Placebo bzgl. der Veränderung des HbA1c in Woche 24. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren v.a. die Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse (inklusive Hypoglykämien), die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen sowie Laborparameter. Für den primären Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Wertes, sowie für die Auswertung der Hypoglykämien wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA). Dieses Verfahren wurde ebenso für die Auswertung der sekundären Endpunkte herangezogen. Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte v.a. durch Verfahren der deskriptiven Statistik. Als Datenbasis zur Auswertung des primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte diente das FAS. Das FAS beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine randomisierte Studienmedikation erhielten und bei denen zwei HbA1c-Wert Messungen, einmal zu *Baseline* und zum Zweiten während der Behandlungszeit vorlag (262 Patienten in der Placebo- und 778 Patienten in der Linagliptin-Gruppe). Die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte erfolgte auf Basis des TS. Hier wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die mindestens eine Medikation

während der Behandlungszeit erhielten (263 Patienten in der Placebo vs. 792 Patienten in der Linagliptin-Gruppe).

Studienpopulation

Monotherapie

Eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt war. Die Patienten waren durchschnittlich 56,6 Jahre alt und hatten einen BMI von durchschnittlich 29,7 kg/m^2. Lediglich der Anteil der Frauen war im Linagliptin-Arm etwas größer (Linagliptin: 63,6%, Placebo: 56,6%, Tabelle 4-11). Der Großteil der Patienten war kaukasischen Ursprungs (Linagliptin vs. Placebo: 70,2% vs. 67,1%) und gehörte nicht zu der hispanischen ethnischen Gruppe (Linagliptin vs. Placebo: 79,5% vs. 81,6%, Tabelle 4-13). Die Diabetes-Diagnose lag bei Linagliptin-Patienten durchschnittlich etwas länger zurück (>5 Jahre: Linagliptin vs. Placebo: 27,2% vs. 20,5%, Tabelle 4-14), hinsichtlich *Baseline* HbA1c waren aber beide Gruppen wieder sehr ausgeglichen. Der Großteil der Patienten wies einen *Baseline* HbA1c zwischen 7,0% und <8,0% auf (Linagliptin vs. Placebo: 40,8% vs. 42,5%, Tabelle 4-15). Über die Hälfte der Patienten hatte bisher noch keine OAD erhalten (Linagliptin vs. Placebo: 55,1% vs. 52,1%, Tabelle 4-16). Insgesamt bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Charakteristika. Für weitere Details siehe Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-22. Primäre Analysepopulation für Wirksamkeits-Endpunkte war das *Full Analysis Set* (FAS, N=220) und für Sicherheits-Endpunkte wurde das *Treated Set* (TS) verwendet (N=227). Ein wichtiges Verfahren zur Imputation war die LOCF-Imputation.

Zweifachtherapie

Es wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die mit Metformin und höchstens einem weiteren oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren. Patienten, die mit 2 OAD vorbehandelt wurden, mussten nach einem *wash-out* von 6 Wochen und einer *run-in* Phase von 2 Wochen einen HbA1c-Wert zwischen 6,0% und 9,0% aufweisen. Patienten, die nur mit Metformin vorbehandelt wurden, mussten einen HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10,0% aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen wie z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, eingeschränkte Leberfunktion, Allergien oder Serumkreatinin >1,5 mg/dL.

Der Großteil der Patienten (ca. 75%) wurde in Europa behandelt – die meisten davon in Deutschland (31,7%).

Hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika sind die beiden Behandlungsgruppen sehr ausgeglichen (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12). Die Patienten waren im Mittel 59,8 Jahre alt, 60,2% waren männlich und der durchschnittliche BMI war 30,25 kg/m^2. Auch hinsichtlich der ethnischen Gruppe und dem Hüftumfang (siehe Tabelle 4-13) waren die Behandlungsarme vergleichbar. Tabelle 4-16 zeigt, dass der Großteil der Patienten zu Beginn der Studie in den CKD-Stadien 0-1 oder 2 der Nierenfunktionsstörung

war. Dabei ist der Anteil der Patienten in den beiden Behandlungen annähernd gleichverteilt. Die Angaben basieren auf dem TS, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (Linagliptin: N=776; Glimepirid: N=775).

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer des Diabetes waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar; bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde die Diagnose vor mehr als 5 Jahren gestellt (Linagliptin vs. Glimepirid: 52,1% vs. 53,8%). Die *Baseline* Werte des Nüchternblutzuckers und des HbA1c-Wertes waren zwischen den beiden Behandlungsarmen nahezu gleich (FPG: 164,5 mg/dL vs. 166,1 mg/dL, HbA1c: 7,7% vs. 7,7%, Tabelle 4-14). Aus Tabelle 4-15 ist ersichtlich, dass der Großteil der Patienten zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 8,0% aufwies, wobei der Anteil im Glimepirid-Arm etwas höher war (45,8% vs. 41,6%). Hinsichtlich der Vorbehandlung gab es aufgrund der stratifizierten Randomisierung ebenfalls kaum Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Tabelle 4-17 zeigt, dass 70,0% der Linagliptin-Patienten und 70,7% der Glimepirid-Patienten nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt wurden. Die meistgegebene Kombinationstherapie war Metformin + Sulfonylharnstoff (25,7% vs. 26,1%). Diese Zahlen beziehen sich auf das FAS, welches alle Patienten umfasst, für die eine HbA1c-Messung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere während der Behandlung vorlag (Linagliptin: N=764; Glimepirid: N=755).

Allgemein sind die Patienten der beiden Behandlungsarme bei *Baseline* sehr ausgeglichen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes nur auf die Behandlungen unterstützt.

Zusätzlich zu den schon genannten wurden in der Auswertung der Studie weitere Analysepopulationen verwendet, die wie folgt definiert sind: Das *Screened Set* umfasst alle für die Studie gescreenten Patienten (N=2283). Das *Randomised Set* schließt alle Patienten ein, die auf einen Behandlungsarm randomisiert wurden (N=1552). Das FAS-*completers Set* bildet eine Subpopulation des FAS, und schließt alle Patienten ein, die mindestens 648 Tage der Behandlung abgeschlossen haben und eine Messung des HbA1c an Woche 104 aufweisen (N=1158). Das *Per-protocol set* (PPS) bildet eine andere Subpopulation des FAS und umfasst alle Patienten, die keine wesentlichen Protokollverletzung begingen (N=1160). Hier wiederum gibt es eine zu den FAS-*completers* äquivalente Subpopulation des PPS, die PPS-*completers*, welche alle Patienten umfasst, die mindestens 648 Tage der Behandlung abschlossen und eine valide Messung des HbA1c an Woche 104 aufwiesen (N=905).

Die primäre Auswertungspopulation in der Studie war das FAS (ITT-Analyse). Eine wichtige Methode zum Ersetzen fehlender Werte war LOCF, welche zur Imputation von Patientendaten, die eine *Rescue*-Therapie erhalten haben, verwendet wurde. Bei OC-Werten (*observed cases*) wurden fehlende Werte nicht imputiert.

Das indische Zentrum mit der Nummer 91025 wurde aufgrund schwerer Nicht-*compliance* aus den Analysepopulationen für die finale Analyse (Woche 104) ausgeschlossen. Dies betraf 8 Patienten für das *Randomised,* das *Treated* und das *Full Analysis Set.*

Dreifachtherapie

In die Studie wurden erwachsene Typ 2 Diabetiker eingeschlossen, bei denen trotz medikamentöser Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff die Blutzuckereinstellung unzureichend war. Die Patienten waren durchschnittlich 58,0 Jahre alt, wiesen einen BMI von 28,3 kg/m^2 auf und 52,5% der Patienten waren weiblich (siehe Tabelle 4-11). Etwas über die Hälfte der Patienten war asiatischen Ursprungs (Linagliptin vs. Placebo: 51,0% vs. 53,6%) und die andere Hälfte war hauptsächlich kaukasischen Ursprungs (Linagliptin vs. Placebo: 47,5% vs. 44,1%, Tabelle 4-12). Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielt ihre Diabetes-Diagnose vor mehr als 5 Jahren (Linagliptin vs. Placebo: 73,1% vs. 73,7%), durchschnittlich 39,7% der Patienten wiesen an *Baseline* einen HbA1c Wert zwischen 7,0% und <8,0% auf (Tabelle 4-15). Mit Ausnahme eines Patienten wurden alle Patienten mit mindestens zwei OAD vorbehandelt (Tabelle 4-16). Insgesamt gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Charakteristika. Eine detaillierte Auflistung zeigt Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-22. Primäre Analysepopulation für Wirksamkeitsendpunkte war das FAS (N=1040) und für Sicherheitsendpunkte wurde das TS verwendet (N=1055). Ein wichtiges Verfahren zur Imputation war die LOCF-Imputation.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
1218.50	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Es handelt sich bei Studie 1218.50 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response

System, IVRS). Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Zweifachtherapie

In dem CTR zu der Studie 1218.20 wurden der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung hinreichend beschrieben [25]. Die Randomisierungssequenz war computergeneriert. Die Generierung erfolgte innerhalb von Boehringer Ingelheim, durch einen projekt-unabhängigen Statistiker. Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt mittels eines *Interactive voice response system* (IVRS) bzw. *Interactive web response system* (IWRS). Patienten und Prüfärzte waren während der Behandlungsphase gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Design verwendet.

Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor noch gibt es andere Aspekte die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Anteil der Patienten, die die Langzeitstudie vorzeitig abgebrochen haben lag bei 23% (22% in der Glimepirid-Gruppe bzw. 24% in der Linagliptin-Gruppe). Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen der Hauptgrund für einen Studienabbruch (Linagliptin vs. Glimepirid: 7,9% vs. 11,6%).

Durch ein Protokoll-*Amendment* wurde die anfangs geplante Fallzahl von 570 Patienten pro Behandlungsarm auf 707 Patienten pro Behandlungsarm erhöht. Dies war erforderlich, da die HbA1c-Veränderung im Zeitraum bis Woche 52 ebenfalls konfirmatorisch getestet werden sollte. Hierfür wurde das α-Niveau für die Zwischenauswertung nach 52 Wochen und die finale Auswertung nach 104 Wochen nach Bonferroni auf jeweils 2,5% adjustiert, so dass das globale α-Niveau bei 5% lag, wie von der EMA/CHMP empfohlen. Außerdem wurde mit 5% nicht auswertbaren Patienten gerechnet. Letztendlich wurden im Linagliptin Behandlungsarm 776 und im Kontrollarm 775 Patienten behandelt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Studie 1218.20 als niedrig anzusehen.

Dreifachtherapie

Es handelt sich bei Studie 1218.18 um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt erfolgte mit Hilfe des IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität und Mortalität	Zerebrale Morbidität und Mortalität
1218.50	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja
1218.18	ja	ja	ja

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen	Hypoglykämien (gesamt)	Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend)
1218.50	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja
1218.18	ja	ja	ja

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I)	Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	Therapiezufriedenheit (DTSQ)
1218.50	ja	ja	ja	nein
1218.20	ja	ja	ja	ja
1218.18	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HbA1c-Veränderung	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
1218.50	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja

1218.18	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Besondere unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte kardiale Ereignisse	Unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Gewichtsveränderung
1218.50	ja	ja	ja	ja
1218.20	ja	ja	ja	ja
1218.18	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
– 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.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität– RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten, die während des Behandlungszeitraums von 18 Wochen verstarben (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUE)
1218.20	Anteil der Patienten, die während des Behandlungszeitraums von 104 Wochen verstarben (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUE)
1218.18	Anteil der Patienten, die während des Behandlungszeitraums von 24 Wochen verstarben (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUE)

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamtmortalität wurde operationalisiert als der Anteil der Patienten, die während des Behandlungszeitraums von 18, 104 bzw. 24 Wochen verstarben.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sowohl für Wirksamkeits- als auch für sicherheitsrelevante Endpunkte wurden Patienten entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe analysiert. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI[a]	p-Wert[a,b]
1218.50	151	1 (0,7)	76	0 (0,0)	1,52	[0,06;36,87]	0,7954

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [44])
[b] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Anzahl der Todesfälle in der Studie war sehr gering. In der Placebo-Gruppe gab es keine Todesfälle (0%). In der Linagliptin-Gruppe trat ein Todesfall auf (0,7%) (RR [95%-KI]: 1,52

[0,06;36,87], p=0,7954). Dabei handelte es sich um einen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einem vorangegangenen Myokardinfarkt, der einen rezidivierenden nicht-fatalen MI erlitten hatte. Die Behandlung mit Linagliptin wurde nach dem Auftreten des MI abgesetzt. Der Patient wurde aufgrund des MI stationär behandelt und in einem stabilen Zustand entlassen. Er verstarb zuhause drei Wochen nach dem Abbruch der Linagliptin-Therapie. Als Todesursache wurde MI angegeben, eine Autopsie fand nicht statt. Der Todesfall wurde nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht.

Zweifachtherapie

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI[a]	p-Wert[a]
1218.20	776	4 (0,5)	775	4 (0,5)	1,00	[0,25;3,98]	0,9985

[a] 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall auf Basis der Standardnormalverteilung, p-Werte resultieren aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hinsichtlich der Gesamtmortalität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vor. In beiden Studienarmen wurden während der gesamten Behandlungsphase jeweils 4 Todesfälle beobachtet, womit sich ein RR [95%-KI] von 1,00 [0,25; 3,98] mit p=0,9985 ergibt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studie aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten bei der beobachteten Ereignisrate nicht dafür geeignet war, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

In der Linagliptin-Gruppe wurden Herzstillstand, plötzlicher Herztod, Bronchialkarzinom und Aortenaneurysma als Todesursache angegeben. In der Glimepirid-Gruppe führten eine abdominelle Infektion, plötzlicher Herztod, MI sowie ein akutes Nierenversagen bei metastasiertem Bronchialkarzinom zum Tod. Zwei weitere Todesfälle traten während der Nachbeobachtungsphase auf, deren Beginn als mindestens 7 Tage nach der letzten Behandlung definiert war. Ein Patient war zuvor in der Linagliptin-Gruppe und verstarb aufgrund einer Hämorrhagie. Der andere Patient stammte aus der Glimepirid-Gruppe mit Todesursache Unfalltod. Keiner der Todesfälle wurde in kausalen Zusammenhang mit der Behandlung gebracht.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI[a]	p-Wert[a,b]
1218.18	792	0 (0,0)	263	0 (0,0)	0,33	[0,01;16,74]	0,5630

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [45])
[b] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b. = nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

Weder in der Linagliptin-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe trat ein Todesfall auf (RR [95%-KI]: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Kardiale Morbidität und Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von kardialer Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten, adjudizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse während 18 Wochen: myokardiale Ischämie, MI, kardiovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *Clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities)* Abfragen (SMQ).
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten, adjudizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse während 104 Wochen: myokardiale Ischämie, MI, kardiovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *Clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities)* Abfragen (SMQ).
1218.18	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten, adjudizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse während 24 Wochen: myokardiale Ischämie, MI, kardiovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *Clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities)* Abfragen (SMQ).

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiale Morbidität und Mortalität 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen eines im Protokoll definierten *Safety Monitoring* erfasst und analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet. Dieser Endpunkt wurde nicht von den behandelnden Ärzten sondern von einem unabhängigen und im Hinblick auf die Behandlungsgruppen verblindeten Komitee bewertet, so dass eine Erhebung und Beurteilung des Endpunkts ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe sichergestellt war. Für die Analyse wurden nur die Ereignisse berücksichtigt, die vom CEC als kardiale bzw. kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bestätigt worden waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen eines im Protokoll definierten *Safety Monitoring* erfasst und analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet. Dieser Endpunkt wurde nicht von den behandelnden Ärzten sondern von einem unabhängigen und im Hinblick auf die Behandlungsgruppen verblindeten Komitee bewertet, so dass eine Erhebung und Beurteilung des Endpunkts ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe sichergestellt war. Für die Analyse wurden nur die Ereignisse berücksichtigt, die vom CEC als kardiale bzw. kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bestätigt worden waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen eines im Protokoll definierten *Safety Monitoring* erfasst und analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet. Dieser Endpunkt wurde nicht von den behandelnden Ärzten sondern von einem unabhängigen und im Hinblick auf die Behandlungsgruppen verblindeten Komitee bewertet, so dass eine Erhebung und Beurteilung des Endpunkts ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe sichergestellt war. Für die Analyse wurden nur die Ereignisse berücksichtigt, die vom CEC als kardiale bzw. kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bestätigt worden waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Das unabhängige CEC begutachtete Ereignisse mit Verdacht auf Schlaganfall, TIA, myokardialer Ischämie (inklusive MI) und kardiovaskulären Tod. Diese vorab definierten Ereignisse waren auf der Basis standardisierter MedDRA-Abfragen, *Standardised MedDRA Querys* (SMQ), auf ischämische Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen identifiziert worden.

Folgende Endpunkte wurden durch das CEC beurteilt und adjudiziert: TIA, nicht-fataler Schlaganfall, nicht-fataler MI, andere myokardiale Ischämien und kardiovaskulärer Tod.

Im Folgenden werden Ergebnisse für verschiedene Ereignisse betrachtet. Der übergreifende Endpunkt „kardiale Morbidität und Mortalität“ wird aufgespalten in „kardiale Ereignisse“ und „kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse“. Unter diesen beiden Kategorien werden folgende Zielkriterien betrachtet:

- Kardiale Ereignisse:
    - Anteil Patienten mit nicht-fatalem MI
    - Anteil Patienten mit stabiler Angina pectoris
    - Anteil Patienten mit instabiler Angina pectoris (mit Hospitalisierung)
- Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse:
    - Anteil (gesamt) Patienten mit mindestens einem vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignis
    - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall oder instabiler Angina pectoris
    - Anteil Patienten mit kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem MI
    - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall

Stabile und instabile Angina pectoris wurden in der Studie als Unterkategorien von „andere Myokardischämien“ betrachtet.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, wurden für die Nutzenbewertung kombinierte Endpunkte berücksichtigt. Neben den kombinierten Endpunkten (Komposits) wurden auch die einzelnen Komponenten dieser Komposits betrachtet. Anmerkend sei hinzugefügt, dass mit dem Ziel ein möglichst umfassendes Bild für die kardiale Morbidität und Mortalität zu geben, verschiedene kombinierte Endpunkte dargestellt wurden, die sich teilweise überschneiden.

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.

Monotherapie

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert[a]**
1218.50							
Kardiale Ereignisse							
Nicht-fataler MI[b]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190
Stabile Angina pectoris[b]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)[b]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse							
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse[c]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b], nicht-fataler MI[b], nicht-fataler Schlaganfall[b] oder instabile Angina pectoris[b]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b] oder nicht-fataler MI[b]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b], nicht-fataler MI[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190

[a] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5
[b] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt
[c] basierend auf den standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) auf „ischämische Herzkrankheit“ und „zerebrovaskuläre Erkrankungen“

Quelle: [44]

KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hinsichtlich stabiler Angina pectoris und instabiler Angina pectoris traten in keiner Behandlungsgruppe Ereignisse auf. Allerdings wurde jeweils ein Patient pro Behandlungsgruppe mit nicht-fatalem MI beobachtet (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190).

Bei den kombinierten Endpunkten wurde jeweils ein Patient pro Behandlungsgruppe mit einem Ereignis beobachtet (RR [95%-KI] jeweils: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-38: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**Behandlungseffekt**		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR[a]**	**95%-KI**	**p-Wert[b]**
1218.20							
Kardiale Ereignisse							
Nicht-fataler MI[c]	776	6 (0,8)	775	10 (1,3)	0,60	[0,22;1,64]	0,3136
Stabile Angina pectoris[c]	776	11 (1,4)	775	12 (1,5)	0,92	[0,41;2,06]	0,8312
Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)[c]	776	3 (0,4)	775	3 (0,4)	1,00	[0,20;4,93]	0,9987
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse							
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse[d]	776	50 (6,4)	775	74 (9,5)	0,67[e]	[0,48;0,95][e]	0,0242[e]
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[c], nicht-fataler MI[c], nicht-fataler Schlaganfall[c] oder instabile Angina pectoris[c]	776	12 (1,5)	775	26 (3,4)	0,46	[0,23;0,91]	0,0213
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[c] oder nicht-fataler MI[c]	776	8 (1,0)	775	12 (1,5)	0,67[e]	[0,27;1,62][e]	0,3664[e]
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[c], nicht-fataler MI[c] oder nicht-fataler Schlaganfall[c]	776	11 (1,4)	775	23 (3,0)	0,48[e]	[0,23;0,97][e]	0,0371[e]

[a] *Post-hoc* Analyse im Rahmen einer geplanten kardiovaskulären Meta-Analyse auf Projektebene (Quelle: CTR 1218.20),
[b] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
Endpunkt	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI	p-Wert[b]

[c] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt
[d] basierend auf den standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) auf „ischämische Herzkrankheit“ und „zerebrovaskuläre Erkrankungen“
[e] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])

KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Insgesamt hatten weniger Patienten in der Linagliptin-Gruppe eines der hier betrachteten schwerwiegenden Ereignisse (kardiale oder zerebrovaskuläre Ereignisse) verglichen mit der Glimepirid-Gruppe.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen nicht-fatalen MI erlitten, gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,60 [0,22;1,64], p=0,3136). Der Anteil der Patienten mit stabiler Angina pectoris war bei beiden Therapien ähnlich (RR [95%-KI]: 0,92 [0,41;2,06], p=0,8312), ebenso wie der Anteil der Patienten mit instabiler Angina pectoris (mit Hospitalisierung) (RR [95%-KI]: 1,00 [0,20;4,93], p=0,9987).

6,4% der Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 9,5% der Patienten in der Glimepirid-Gruppe hatten eines der vorab definierten und vom *Clinical event committee* bestätigten kardialen oder zerebrovaskulären Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,95], p=0,0242), somit liegt hier ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid vor.

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris) trat weniger häufig in der Linagliptin-Gruppe auf (12 Patienten [1,5%] unter Linagliptin; 26 Patienten [3,4%] unter Glimepirid). Damit war für die Patienten in der Linagliptin-Gruppe das Risiko für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt deutlich geringer verglichen mit der Glimepirid-Gruppe (RR [95%-KI] für kombinierte Ereignisse: 0,46 [0,23;0,91]; p=0,0213). Aufgrund der, im Gegensatz zu den einzelnen Endpunkten, höheren *Power* der kombinierten Endpunkte kann hier nun statistische Signifikanz erreicht werden.

Auch das Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-tödlichem MI war für die Linagliptin-Gruppe niedriger (RR [95%-KI]: 0,67 [0,27;1,62], p=0,3664).

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Linagliptin beobachtet werden. 11 (1,4%) Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 23 (3,0%) Patienten in der Glimepirid-Gruppe hatten ein Ereignis aus dieser Gruppe (RR [95%-KI]: 0,48 [0,23;0,97], p=0,0371).

Dreifachtherapie

Tabelle 4-39: Ergebnisse für kardiale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert[a]**
1218.18							
Kardiale Ereignisse							
Nicht-fataler MI[b]	792	1 (0,1)	263	0 (0,0)	1,00	[0,04;24,44]	0,9994
Stabile Angina pectoris[b]	792	2 (0,3)	263	2 (0,8)	0,33	[0,05;2,35]	0,2455
Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)[b]	792	0 (0,0)	263	1 (0,4)	0,11	[0,00;2,72]	0,1019
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse							
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse[c]	792	15 (1,9)	263	6 (2,3)	0,83	[0,33;2,12]	0,6967
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b], nicht-fataler MI[b], nicht-fataler Schlaganfall[b] oder instabile Angina pectoris[b]	792	1 (0,1)	263	1 (0,4)	0,33	[0,02;5,29]	0,4120
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b] oder nicht-fataler MI[b]	792	1 (0,1)	263	0 (0,0)	1,00	[0,04;24,44]	0,9994
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b], nicht-fataler MI[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	792	1 (0,1)	263	0 (0,0)	1,00	[0,04;24,44]	0,9994

[a] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5
[b] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt
[c] basierend auf den standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) auf „ischämische Herzkrankheit“ und „zerebrovaskuläre Erkrankungen“

Quelle: [45]

KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Insgesamt konnten nur wenige Ereignisse hinsichtlich kardialer Morbidität und Mortalität beobachtet werden. Dabei konnte in keinem Fall ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (RR [95%-KI]: nicht-fataler MI: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994; stabile Angina pectoris: 0,33 [0,05;2,35], p=0,2455; instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung): 0,11 [0,00;2,72], p=0,1019; vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse: 0,83 [0,33;2,12], p=0,6967; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris: 0,33 [0,02;5,29], p=0,4120; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

Während die Beobachungsdauer der Studie 1218.20 (104 Wochen) eine Beobachtung von kardialer Morbidität und Mortalität zulässt, sind die kürzeren Studien 1218.50 (18 Wochen) und 1218.18 (24 Wochen) nicht geeignet valide Daten für diese Endpunkte zu liefern. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studien 1218.50 und 1218.18 zu diesem Endpunkt im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Zerebrale Morbidität und Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von zerebrale Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter zerebraler Ereignisse während 18 Wochen: Schlaganfall (Apoplexie), transiente ischämische Attacken (TIA), zerebrovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ).
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter zerebraler Ereignisse während 104 Wochen: Schlaganfall (Apoplexie), transiente ischämische Attacken (TIA), zerebrovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ).
1218.18	Anteil der Patienten mit mindestens einem der prä-spezifizierten Ereignisse Erfassung unerwünschter zerebraler Ereignisse während 24 Wochen: Schlaganfall (Apoplexie), transiente ischämische Attacken (TIA), zerebrovaskuläre Todesursachen Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; *clinical event committee*) begutachtet und bestätigt (sog. *Central Event Adjudication*). Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ).

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zerebrale Morbidität und Mortalität 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst bzw. analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Es wurden nur die vom CEC bestätigten Ereignisse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als gering einzustufen.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst bzw. analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Es wurden nur die vom CEC bestätigten Ereignisse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als gering einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst bzw. analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte, sonstiges Studienpersonal und CEC) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Es wurden nur die vom CEC bestätigten Ereignisse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als gering einzustufen.

Das CEC begutachtete Ereignisse mit Verdacht auf Schlaganfall und TIA. Ereignisse, die sich zur Adjudizierung qualifizierten, basierten auf den SMQs ischämische Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Folgende Adjudizierungsendpunkte wurden durch das CEC bewertet: TIA, nicht-fataler Schlaganfall, nicht-fataler MI, andere myokardiale Ischämien und kardiovaskulärer Tod.

Im Folgenden werden Ergebnisse für verschiedene Ereignisse betrachtet. Der Endpunkt „zerebrale Morbidität und Mortalität“ wird aufgespalten in „zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse“ und „kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse“. Unter diesen beiden Kategorien werden folgende Zielkriterien betrachtet:

- Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse:

- Anteil Patienten mit TIA (*Transient ischaemic attack*, Transitorische ischämische Attacke)
- Anteil Patienten mit nicht-fatalem Schlaganfall
- Anteil Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen

- Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse:
  - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem Schlaganfall
  - Anteil Patienten mit nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall

Alle einzelnen Ereignisse wurden prä-spezifiziert und von einem unabhängigen CEC adjudiziert und als Teil einer geplanten kardiovaskulären Meta-Analyse auf Projektebene *post-hoc* analysiert [25].

Um ein möglichst umfassendes Bild für die zerebrale Morbidität und Mortalität zu geben, werden verschiedene kombinierte Endpunkte dargestellt.

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.

Monotherapie

Tabelle 4-42: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Placebo**		**Behandlungseffekt**		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert[a]**
1218.50							
Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse							
TIA[b]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Nicht-fataler Schlaganfall[b]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Zerebrovaskuläre Ereignisse[c]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse							
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	0,51	[0,01;25,29]	0,7283
Nicht-fataler MI[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50	[0,03;7,94]	0,6190
[a] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5							

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
Endpunkt	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert[a]
[b] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt [c] basierend auf standardisierten MedDRA-Abfragen [SMQs] nach „zerebrovaskuläre Erkrankungen“ Quelle: [44] KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, TIA = transitorische ischämische Attacke							

Hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität wurde lediglich für den kombinierten Endpunkt aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall pro Behandlungsgruppe ein Ereignis beobachtet (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190). Es traten keine weiteren Ereignisse hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität auf.

Zweifachtherapie

Tabelle 4-43: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
Endpunkt	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI	p-Wert[b]
1218.20							
Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse							
TIA[c]	776	1 (0,1)	775	5 (0,7)	0,20	[0,02; 1,71]	0,1015
Nicht-fataler Schlaganfall[c]	776	3 (0,4)	775	11 (1,4)	0,27	[0,08; 0,97]	0,0315
Zerebrovaskuläre Ereignisse[d]	776	10 (1,3)	775	18 (2,3)	0,55	[0,26; 1,19]	0,1262[e]
Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse							
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[c] oder nicht-fataler Schlaganfall[c]	776	5 (0,6)	775	13 (1,7)	0,38[e]	[0,14;1,07][e]	0,0575[e]
Nicht-fataler MI[c] oder nicht-fataler Schlaganfall[c]	776	9 (1,2)	775	21 (2,7)	0,43[e]	[0,20;0,93][e]	0,0267[e]
[a] *Post-hoc* Analyse im Rahmen einer geplanten kardiovaskulären Meta-Analyse auf Projektebene (Quelle: CTR 1218.20) [b] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 [c] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt [d] basierend auf standardisierten MedDRA-Abfragen [SMQs] nach „zerebrovaskuläre Erkrankungen“ [e] zusätzlich berechnet (Quelle: [46]) KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, TIA = transitorische ischämische Attacke							

Insgesamt war die zerebrale Morbidität unter Glimepirid höher als unter Linagliptin. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer TIA lässt sich aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen und der damit verbundenen geringen *Power* kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen feststellen (RR [95%-KI]: 0,20 [0,02;1,71], p=0,1015). Der Anteil der Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen war unter Linagliptin geringer im Vergleich zu Glimepirid, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,55 [0,26;1,19], p=0,1262). Bei dem Anteil der Patienten, die einen nicht-fatalen Schlaganfall erlitten haben, zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Linagliptin. Dort ergibt sich ein RR von 0,27 mit einem 95%-KI von [0,08;0,97] und dazugehörigem p=0,0315.

Bei den kombinierten Endpunkten konnte bei dem Anteil an Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem Schlaganfall eine Tendenz zu einer deutlich geringeren Anzahl an Ereignissen im Linagliptin-Arm beobachtet werden. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,38 [0,14;1,07], p=0,0575). Allerdings konnte hinsichtlich des Anteils an Patienten mit nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) ein, durch die bei kombinierten Endpunkten erhöhte *Power*, statistisch signifikanter Vorteil der Linagliptin-Gruppe gegenüber der Glimepirid-Gruppe gefunden werden (RR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,93], p=0,0267).

Dreifachtherapie

Tabelle 4-44: Ergebnisse für zerebrale Morbidität und Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Placebo**		**Behandlungseffekt**		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert[a]**
1218.18							
Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse							
TIA[b]	792	0 (0,0)	263	1 (0,4)	0,11	[0,00;2,72]	0,1019
Nicht-fataler Schlaganfall[b]	792	0 (0,0)	263	0 (0,0)	0,33	[0,01;16,74]	0,5630
Zerebrovaskuläre Ereignisse[c]	792	2 (0,3)	263	3 (1,1)	0,22	[0,04;1,32]	0,0692
Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse							
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall)[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	792	0 (0,0)	263	0 (0,0)	0,33	[0,01;16,74]	0,5630
Nicht-fataler MI[b] oder nicht-fataler Schlaganfall[b]	792	1 (0,1)	263	0 (0,0)	1,00	[0,04;24,44]	0,9994

[a] aus Chi-Quadrat Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5
[b] Ereignisse wurden vom CEC unabhängig adjudiziert und bestätigt
[c] basierend auf standardisierten MedDRA-Abfragen [SMQs] nach „zerebrovaskuläre Erkrankungen“

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
Endpunkt	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert[a]

Quelle: [45]

KI = Konfidenzintervall, MI = Myokardinfarkt, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, TIA = transitorische ischämische Attacke

Es konnten insgesamt nur sehr wenige Ereignisse hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität beobachtet werden. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden (RR [95%-KI]: TIA: 0,11 [0,00;2,72], p=0,1019; nicht-fataler Schlaganfall: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630; zerebrovaskuläre Ereignisse: 0,22 [0,04;1,32], p=0,0692; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem Schlaganfall: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630; kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

Während die Beobachtungsdauer der Studie 1218.20 (104 Wochen) eine Beobachtung von zerebraler Morbidität und Mortalität zulässt, sind die kürzeren Studien 1218.50 (18 Wochen) und 1218.18 (24 Wochen) nicht geeignet valide Daten für diese Endpunkte zu liefern. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studien 1218.50 und 1218.18 zu diesem Endpunkt im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das eine Hospitalisierung erforderlich machte (während 18 Wochen)
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das eine Hospitalisierung erforderlich machte (während 104 Wochen)
1218.18	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das eine Hospitalisierung erforderlich machte (während 24 Wochen)

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst bzw. analysiert. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip dieser Studie wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als gering einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-47: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,17[a]	[0,01;4,10][a]	0,2743[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N. Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung gering und mit der Rate in der Placebo-Gruppe vergleichbar (0% vs. 1,3%) (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,10], p=0,2743).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-48: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	125 (16,1)	775	152 (19,6)	0,82[a]	[0,66;1,02][a]	0,0716[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])

[b] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N. Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Gruppe mit Linagliptin plus Metformin war der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung geringer als unter Glimepirid plus Metformin (16,1% vs. 19,6%; RR [95%-KI]: 0,82 [0,66;1,02], p=0,0716). Der beobachtete Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-49: Ergebnisse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	23 (2,9)	263	9 (3,4)	0,85[a]	[0,40;1,81][a]	0,6712[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung war vergleichbar in den beiden Gruppen (Linagliptin-Gruppe: 2,9%; Placebo-Gruppe: 3,4%, RR [95%-KI]: 0,85 [0,40;1,81], p=0,6712). Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien (gesamt) – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Hypoglykämien (gesamt)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 18 • Asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≥54 mg/dL und <70 mg/dL (≥3,0 mmol/L und ≤3,9 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration <54 mg/dL (<3,0 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne Notwendigkeit von Fremdhilfe • Schwere hypoglykämische Episode: Ereignis, welches Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen benötigt „Hypoglykämien (gesamt)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten die mindestens eine dieser vier Arten von Hypoglykämien aufwiesen oder eine andere, die nicht durch die vier Kategorien abgedeckt ist.
1218.20	Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 104 • Asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≥54 mg/dL und <70 mg/dL (≥3,0 mmol/L und ≤3,9 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration <54 mg/dL (<3,0 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne Notwendigkeit von Fremdhilfe • Schwere hypoglykämische Episode: Ereignis, welches Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen benötigt „Hypoglykämien (gesamt)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten die mindestens eine dieser vier Arten von Hypoglykämien aufwiesen oder eine andere, die nicht durch die vier Kategorien abgedeckt ist.
1218.18	Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 24 • Asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L) • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≥54 mg/dL und <70 mg/dL (≥3,0 mmol/L und ≤3,9 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie • Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration <54 mg/dL (<3,0 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne Notwendigkeit von Fremdhilfe • Schwere hypoglykämische Episode: Ereignis, welches Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen benötigt

	„Hypoglykämien (gesamt)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten die mindestens eine dieser vier Arten von Hypoglykämien aufwiesen oder eine andere, die nicht durch die vier Kategorien abgedeckt ist.

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (gesamt) 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Allgemein: Bewertung von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c

Auf Grundlage verschiedener Studien und des Vorgehens des IQWiG werden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerveränderung, gemessen mittels HbA1c, bewertet [6, 12, 47]. Ein auffälliger Unterschied beim Auftreten von Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Die Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung wird als Vorteil einer Therapie bewertet. Eine stärkere Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien wird als Hinweis auf einen Vorteil bewertet. Ist eine stärkere Blutzuckersenkung mit vermehrten Hypoglykämien verbunden, wird dies nicht als Vor- oder Nachteil einer Therapieoption gewertet. In diesem Fall wird keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht.

Es wurden die folgenden vier Kategorien von Hypoglykämien betrachtet (vordefiniert):

- Asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L)
- Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration ≥54 mg/dL und <70 mg/dL (≥3,0 mmol/L und ≤3,9 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie
- Nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration <54 mg/dL (<3,0 mmol/L): Ereignis begleitet von typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne Notwendigkeit von Fremdhilfe
- Schwere hypoglykämische Episode: Ereignis, welches Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen benötigt

„Hypoglykämien (gesamt)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten die mindestens eine dieser vier Arten von Hypoglykämien aufwiesen oder eine andere, die nicht durch die vier Kategorien abgedeckt ist.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst und analysiert, wobei auch Hypoglykämien berücksichtigt wurden, die nach Beginn der *Rescue*-Therapie auftraten. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Validität der Erfassung der Hypoglykämien siehe auch 4.2.5.2.

Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	2[a] (1,3)	76	0[a] (0,0)	2,53[b]	[0,12;52,11][b]	0,5469[b,c]

[a] 0 Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe und 0 Hypoglykämien in der Glimepirid-Gruppe traten nach Beginn der Einnahme von *Rescue*-Medikation auf
[b] zusätzlich berechnet
[c] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Bezüglich der Hypoglykämierate ist die Linagliptin-Gruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (1,3% vs. 0%, RR [95%-KI]: 2,53 [0,12;52,11], p=0,5469). Zwar traten geringfügig mehr Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe auf, der HbA1c-Wert konnte in dieser Gruppe aber signifikant stärker reduziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11). Es kann daher keine Aussage zur Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.

Zweifachtherapie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	58[a] (7,5)	775	280[a] (36,1)	0,21[b]	[0,16;0,27][b]	<0,0001[b,c]

[a] 13 Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe und 25 Hypoglykämien in der Glimepirid-Gruppe traten nach Beginn der Einnahme von *Rescue*-Medikation auf
[b] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[c] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hypoglykämische Ereignisse im Zeitraum bis Woche 104 wurden unter Linagliptin plus Metformin statistisch signifikant seltener berichtet als unter Glimepirid plus Metformin (7,5% versus 36,1%, RR [95%-KI]: 0,21 [0,16; 0,27], p<0,0001). Bei vergleichbarer Senkung des HbA1c ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Es wurde *post-hoc* eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104, durchgeführt [46]. Diese veranschaulicht, dass die geringere Rate an Hypoglykämien im

Linagliptin-Arm nicht in Zusammenhang mit der Senkung des HbA1c-Wertes steht. Als Trennpunkte für die einzelnen Subgruppenkategorien wurden die Quartile gewählt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der *post-hoc* Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (gesamt), stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104

Studie 1218.20	**Linagliptin**		**Glimepirid**	
Veränderung des HbA1c bis Woche 104 (%)	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
≤-0,8	174	12 (6,9)	246	81 (32,9)
>-0,8 bis ≤-0,3	175	14 (8,0)	174	64 (36,8)
>-0,3 bis ≤0,1	200	16 (8,0)	177	85 (48,0)
>0,1	215	15 (7,0)	158	46 (29,1)

Quelle: [46]

N. Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, L= Linagliptin, G = Glimepirid

Im Linagliptin- wie auch im Glimepirid-Arm sind die Hypoglykämien-Raten unabhängig vom Ausmaß der HbA1c-Senkung zu Woche 104. Vergleicht man die Hypoglykämieraten innerhalb eines Behandlungsarmes, dann ist in beiden Behandlungsarmen kein Trend der Hypoglykämieraten in Abhängigkeit von der HbA1c-Senkung zu erkennen. Der HbA1c-Ausgangswert war aufgrund der stratifizierten Randomisierung zwischen den Behandlungsarmen balanziert.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Hypoglykämien (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Placebo**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.18	792	188[a] (23,7)	263	42[a] (16,0)	1,49[b]	[1,10;4,19][b]	0,0106[b,c]

[a] 3 Hypoglykämien in der Linagliptin-Gruppe und 0 Hypoglykämien in der Glimepirid-Gruppe traten nach Beginn der Einnahme von *Rescue*-Medikation auf
[b] zusätzlich berechnet
[c] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Hypoglykämierate war in der Linagliptin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (23,7% vs. 16,0%; RR [95%-KI]: 1,49 [1,10;4,19], p=0,0106). Der HbA1c-Wert konnte in der Linagliptin-Gruppe signifikant stärker reduziert werden (Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11). Daher kann keine Aussage zur Inzidenz von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes gemacht werden.

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit schweren/schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 18 Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
1218.20	Anteil der Patienten mit schweren/schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 104 Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
1218.18	Anteil der Patienten mit schweren/schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen im Zeitraum bis Woche 24 Hypoglykämien werden als unerwünschte Ereignisse eingestuft. Schwerwiegende Hypoglykämien werden vom Studienpersonal nach folgender Definition eingestuft: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten mit schweren hypoglykämischen Episoden. Diese schweren hypoglykämischen Episoden sind dadurch charakterisiert, dass Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen erforderlich ist.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst und analysiert, wobei auch Hypoglykämien berücksichtigt wurden, die nach Beginn der Einnahme von *Rescue*-Medikation auftraten. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser

Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b. = nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

In keiner Behandlungsgruppe traten schwerwiegende Hypoglykämien auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert aber signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	1 (0,1)	775	12 (1,5)	0,08[a]	[0,01;0,64][a]	0,0022[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Schwerwiegende Hypoglykämien, traten in der Linagliptin-Gruppe nur bei einem Patienten (n=1, 0,1%) auf und damit signifikant seltener als in der Glimepirid-Gruppe (n=12 Patienten, 1,5%) (RR [95%-KI]: 0,083 [0,011;0,639], p=0,0022). Bei geringerer Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien und vergleichbarer Senkung des HbA1c ergibt sich somit ein deutlicher Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Es wurde *post-hoc* eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104, durchgeführt [46]. Diese veranschaulicht, dass die geringere Rate an schwerwiegenden Hypoglykämien im Linagliptin-Arm nicht in Zusammenhang mit der Senkung des HbA1c-Wertes steht. Als Grenzen für die einzelnen Subgruppenkategorien wurden die Quartile gewählt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der *post-hoc* Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend), stratifiziert nach HbA1c-Veränderung bis Woche 104

Studie 1218.20	**Linagliptin**		**Glimepirid**	
Veränderung des HbA1c bis Woche 104 (%)	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
≤-0,8	174	0 (0,0)	246	4 (1,6)
>-0,8 bis ≤-0,3	175	0 (0,0)	174	2 (1,1)
>-0,3 bis ≤0,1	200	0 (0,0)	177	4 (2,3)
>0,1	215	1 (0,5)	158	2 (1,3)

Quelle: [46]

N. Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, L= Linagliptin, G = Glimepirid

Im Linagliptin- wie auch im Glimepirid-Arm sind die Raten schwerwiegender Hypoglykämien unabhängig vom Ausmaß der HbA1c-Senkung zu Woche 104.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Placebo**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.18	792	5 (0,6)	263	2 (0,8)	0,83[a]	[0,16;4,25][a]	0,8233[b,c]

[a] zusätzlich berechnet

[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b. = nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

Die Rate an schwerwiegenden Hypoglykämien war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe numerisch geringer als in der Placebo-Gruppe (0,6% vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,83 [0,16;4,25], p=0,8233), jedoch lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei einer etwas geringeren Hypoglykämierate und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert ≥54 und ≤70 mg/dL im Zeitraum bis Woche 18
1218.20	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert ≥54 und ≤70 mg/dL im Zeitraum bis Woche 104
1218.18	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert ≥54 und ≤70 mg/dL im Zeitraum bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I)“ ist operationalisiert als Anteil an Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutglukosewert ≥54 mg/dL und <70 mg/dL.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst und analysiert, wobei auch Hypoglykämien berücksichtigt wurden, die nach Beginn der *Rescue*-Therapie auftraten. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b. = nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

In beiden Gruppen traten keine nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (gesamt I) auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	20 (2,6)	775	177 (22,8)	0,11[a]	[0,07;0,18][a]	<0,0001[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])

[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (I) war in der mit Linagliptin plus Metformin behandelten Gruppe deutlich niedriger als unter Glimepirid plus Metformin (2,6% vs. 22,8%; RR 0,11; 95%-KI [0,07; 0,18], p<0,0001). Bei einer signifikant geringeren Hypoglykämierate und vergleichbarer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein eindeutiger Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Dreifachtherapie

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	76 (9,6)	263	15 (5,7)	1,68[a]	[0,98;6,28][a]	0,0571[a,b]

[a] zusätzlich berechnet

[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (I) ist in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe (9,6% vs. 5,7%, RR [95%-KI]: 1,68 [0,98;6,28], p=0,0571), wobei keine statistische Signifikanz besteht. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11). Somit lässt sich keine Aussage zu den nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c treffen.

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert <54 mg/dL im Zeitraum bis Woche 18
1218.20	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert <54 mg/dL im Zeitraum bis Woche 104
1218.18	Anteil der Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit einem Blutglukosewert <54 mg/dL im Zeitraum bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II)“ ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutglukosewert <54 mg/dL.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Daten wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst und analysiert, wobei auch Hypoglykämien berücksichtigt wurden, die nach Beginn der *Rescue*-Therapie auftraten. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b. = nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

In beiden Gruppen traten keine nicht-schwerwiegenden (II) Hypoglykämien auf. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Bei gleichen Hypoglykämieraten und stärkerer HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	6 (0,8)	775	85 (11,0)	0,07[a]	[0,03;0,16][a]	<0,0001[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])

[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien (II) traten unter Linagliptin deutlich seltener auf als unter Glimepirid (0,8% vs. 11,0%; RR 0,07; 95%-KI [0,03; 0,16], p<0,0001). Bei einer signifikant geringeren Hypoglykämierate und vergleichbaren HbA1c-Senkung ergibt sich somit ein eindeutiger Vorteil für Linagliptin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Dreifachtherapie

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	51 (6,4)	263	10 (3,8)	1,69[a]	[0,87;3,29][a]	0,1196[a,b]

[a] zusätzlich berechnet

[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (II) ist in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe (6,4% vs. 3,8%, RR [95%-KI]: 1,69 [0,87;3,29], p=0,1196), wobei keine statistische Signifikanz besteht. In der Linagliptin-Gruppe konnte aber der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden. Somit lässt sich keine Aussage zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c treffen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)– RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
1218.50	Absolute Veränderung des *Score*-Ergebnisses der EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) von *Baseline* bis Woche 18
1218.20	Absolute Veränderung des *Score*-Ergebnisses der EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104
1218.18	Absolute Veränderung des *Score*-Ergebnisses der EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) von *Baseline* bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) 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
1218.50	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
1218.20	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die EQ-5D Visuelle Analog Skala (VAS) ist eine visuelle Skala, die von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) reicht, um den subjektiv empfunden Gesundheitszustand des Patienten festzustellen.

Monotherapie

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebo-Gruppe > 10%). Die übrigen angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Zweifachtherapie

Das *Score*-Ergebnis des EQ-5D VAS wurde zu mehreren Zeitpunkten erfasst. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden der Zeitraum bis Woche 52 und der Zeitraum bis zum Behandlungsende, Woche 104, betrachtet, um eine bessere Übersicht über den Verlauf zu geben. Die Operationalisierung des EQ-5D VAS war an den beiden Zeitpunkten identisch, somit gilt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für Woche 52 und Woche 104.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil Linagliptin: 41,4%, Glimepirid: 40,3%, basierend auf Anzahl der Patienten mit Werten nach 104 Wochen). Die Analyse wurde basierend auf dem FAS OC durchgeführt, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen ist. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt und Werte die nach dem Beginn der *Rescue*-Therapie gemessen wurden als fehlend gewertet. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Auswertung dieses Endpunktes innerhalb der Studie war deskriptiv.

Dreifachtherapie

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

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.

Monotherapie

Tabelle 4-74: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie Zeitpunkt	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**Wert nach Woche 18 Mittelwert (SD)**	**N[c]**	**Änderung von *Baseline* zu Woche 18 Mittelwert (SD)**	**Behandlungseffekt**		
							MWD[d]	**95%-KI[d]**	**p-Wert[d]**
1218.50									
Linagliptin	144	73,5(23,3)	137	80,6 (17,3)	134	6,8 (18,2)	-3,60	[-9,8;2,6]	0,2246
Placebo	73	71,9 (23,5)	65	82,4 (13,5)	65	10,4 (22,1)			

[a] Anzahl Patienten auf der der *Baseline*-Wert basiert
[b] Anzahl Patienten auf der der Wert am entsprechenden Zeitpunkt basiert
[c] Anzahl Patienten auf der der Wert der Änderung basiert.
[d] zusätzlich berechnet

KI = Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, SD = Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung festgestellt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 6,8 Punkte [SD 18,2], Placebo-Gruppe: 10,4 Punkte [SD 22,1]). Allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -3,60 [-9,8;2,6], p=0,2246).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-75: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 52 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**Wert nach Woche x Mittelwert (SD)**	**N[c]**	**Änderung von *Baseline* zu Woche x Mittelwert (SD)**	**Behandlungseffekt**		
							MWD[d]	**95%-KI[d]**	**p-Wert[d]**
1218.20									
Woche 52									
Linagliptin	754	75,8 (16,6)	568	80,2 (15,3)	560	4,1 (16,9)	0,70	[-1,2;2,6]	0,4723
Glimepirid	744	76,7 (16,1)	577	80,1 (15,7)	569	3,4 (15,8)			
Woche 104									
Linagliptin	754	75,8 (16,6)	458	83,2 (13,5)	453	6,9 (17,0)	1,20	[-0,9;3,3]	0,2587
Glimepirid	744	76,7 (16,1)	468	82,0 (14,1)	463	5,7 (15,2)			

[a] Anzahl Patienten auf der der *Baseline*-Wert basiert
[b] Anzahl Patienten auf der der Wert am entsprechenden Zeitpunkt basiert
[c] Anzahl Patienten auf der der Wert der Änderung basiert.
[d] zusätzlich berechnet
Woche x steht hier für Woche 52 oder Woche 104

Studie Zeitpunkt	N[a]	*Baseline* Mittelwert (SD)	N[b]	Wert nach Woche x Mittelwert (SD)	N[c]	Änderung von *Baseline* zu Woche x Mittelwert (SD)	Behandlungseffekt		
							MWD[d]	95%-KI[d]	p-Wert[d]
KI = Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, SD = Standardabweichung									

Die mittlere Änderung des *Score*-Ergebnisses des EQ-5D VAS war unter der Behandlung mit Linagliptin an beiden Zeitpunkten etwas höher als unter Glimepirid. Im Zeitraum bis Woche 52 hat sich das *Score*-Ergebnis der Linagliptin-Patienten im Mittel um 0,7 Punkte mehr verbessert als das *Score*-Ergebnis der Glimepirid-Patienten (MWD [95%-KI] im Zeitraum bis Woche 52: 0,70 [-1,2;2,6], p=0,4723). Für den Zeitraum bis Woche 104 ist dieser Unterschied noch etwas größer (MWD [95%-KI]: 1,20 [-0,9;3,3], p=0,2587). Es konnte allerdings zu keinem dieser beiden Erhebungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-76: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) an Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	N[a]	*Baseline* Mittelwert (SD)	N[b]	Wert nach Woche 24 Mittelwert (SD)	N[c]	Änderung von *Baseline* zu Woche 24 Mittelwert (SD)	Behandlungseffekt		
							MWD[d]	95%-KI[d]	p-Wert[d]
1218.18									
Linagliptin	765	77,7 (16,6)	765	82,3 (14,4)	753	4,6 (16,0)	1,10	[-1,0;3,2]	0,3332
Placebo	258	78,2 (16,2)	260	81,8 (13,4)	256	3,5 (14,8)			

[a] Anzahl Patienten auf der der *Baseline*-Wert basiert
[b] Anzahl Patienten auf der der Wert am entsprechenden Zeitpunkt basiert
[c] Anzahl Patienten auf der der Wert der Änderung basiert.
[d] zusätzlich berechnet

KI = Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, SD = Standardabweichung

Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung festgestellt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 4,6 Punkte [SD 16,0], Placebo-Gruppe: 3,5 Punkte [SD 14,8]). Allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MWD [95%-KI]: 1,10 [-1,0;3,2], p=0,3332).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Therapiezufriedenheit (DTSQ) - RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ)

Studie	Operationalisierung
1218.20	Durchschnittliche Veränderung des Gesamt-*Score*-Ergebnisses in der Selbstbeurteilungsskala DTSQ von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104
1218.18	Durchschnittliche Veränderung des Gesamt-*Score*-Ergebnisses in der Selbstbeurteilungsskala DTSQ von *Baseline* bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit (DTSQ) 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
1218.20	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) ist ein Fragebogen zur Therapiezufriedenheit des Patienten. Er umfasst folgende Items:

- Zufriedenheit mit der Behandlung
- Blutzucker unakzeptabel hoch

- Blutzucker unakzeptabel niedrig
- Empfinden der Behandlung als bequem
- Flexibilität der Behandlung
- Zufrieden mit dem Verständnis von Diabetes
- Empfehlung der Behandlung
- Zufrieden mit Weiterführung der Behandlung

Am Ende wurde aus den einzelnen *Score*-Ergebnissen der 8 Items ein Gesamt-*Score*-Ergebnis berechnet, welches hier betrachtet wird. Dabei bedeutet ein höheres *Score*-Ergebnis im DTSQ eine höhere Therapiezufriedenheit.

Zweifachtherapie

Die Punktezahl des DTSQ wurde an mehreren Erhebungszeitpunkten erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung für die Zweifachtherapie wurde der Zeitraum bis zur Zwischenanalyse, Woche 52, und der Zeitraum bis zum Behandlungsende, Woche 104, betrachtet. Die Operationalisierung des DTSQ war an beiden Zeitpunkten identisch, somit gilt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für Woche 52 und Woche 104.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil Linagliptin: 41,5%, Glimepirid: 39,2%, basierend auf Anzahl Patienten mit Werten für den Zeitraum bis Woche 104), weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen ist. Die Analyse wurde basierend auf dem FAS OC durchgeführt. D.h., dass fehlende Werte nicht ersetzt wurden und Werte, die nach dem Beginn der *Rescue*-Therapie gemessen wurden, als fehlend gewertet wurden. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Auswertung dieses Endpunktes innerhalb der Studie war deskriptiv.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden anhand des FAS (*Observed Cases*, OC) (Placebo: n=254; Linagliptin: n= 752), erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Zweifachtherapie

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) an Woche 52 und 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**Wert nach Woche x Mittelwert (SD)**	**N[c]**	**Änderung von *Baseline* zu Woche x Mittelwert (SD)**	**Behandlungseffekt**		
							MWD	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.20									
Woche 52									
Linagliptin	750	31,0 (5,2)	570	32,7 (4,2)	k.A.	k.A.	n.b.	n.b.	n.b.
Glimepirid	741	31,0 (5,2)	578	32,9 (3,9)	k.A.	k.A.			
Woche 104									
Linagliptin	750	31,0 (5,2)	454	33,1 (3,9)	k.A.	k.A.	n.b.	n.b.	n.b.
Glimepirid	741	31,0 (5,2)	471	32,9 (4,2)	k.A.	k.A.			

[a] Anzahl Patienten auf der der *Baseline*-Wert basiert
[b] Anzahl Patienten auf der der Wert am entsprechenden Zeitpunkt basiert
[c] Anzahl Patienten auf der der Wert der Änderung basiert.
Woche x steht hier für Woche 52 oder Woche 104

k.A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, MWD = Mittelwertdifferenz, N:Anzahl der Patienten in der Auswertung, n.b. = nicht berechenbar, SD = Standardabweichung

Zur mittleren Veränderung des DTSQ *Score*-Ergebnisses waren dem Studienbericht keine Angaben zu entnehmen. Zu Studienbeginn waren die *Score*-Ergebnisse des DTSQ bei beiden Behandlungen nahezu identisch (Mittelwert jeweils 31,0 mit Standardabweichung 5,2). Im Zeitraum bis Woche 52 liegt das *Score*-Ergebnis der Linagliptin-Patienten im Mittel bei 32,7 mit einer Standardabweichung von 4,2. Das *Score*-Ergebnis der Glimepirid-Patienten liegt hingegen im Mittel bei 32,9 mit einer Standardabweichung von 3,9. Für den Zeitraum bis Woche 104 hat sich das mittlere *Score*-Ergebnis der Linagliptin-Gruppe noch etwas verbessert, wohingegen in der Glimepirid-Gruppe keine Verbesserung zum vorherigen Analysezeitpunkt festzustellen ist (Mittelwert [SD] an Woche 104: Linagliptin 33,1 [3,9]; Glimepirid 32,9 [4,2]). Jedoch lassen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen feststellen.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	**N[a]**	***Baseline* Mittelwert (SD)**	**N[b]**	**Wert nach Woche 24 Mittelwert (SD)**	**N[c]**	**Änderung von *Baseline* zu Woche 24 Mittelwert (SD)**	**Behandlungseffekt**		
							MWD	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.18									
Linagliptin	765	22,9 (4,7)	765	23,5 (4,1)	752	0,7 (4,9)	0,30	[-0,4;1,0]	0,3943
Placebo	256	22,9 (4,3)	260	23,2 (4,4)	254	0,4 (4,7)			

[a] Anzahl Patienten auf der der *Baseline*-Wert basiert
[b] Anzahl Patienten auf der der Wert am entsprechenden Zeitpunkt basiert
[c] Anzahl Patienten auf der der Wert der Änderung basiert.
k.A. = keine Angaben
n.b. = nicht berechenbar

KI = Konfidenzintervall, MWD = Mittelwertdifferenz, SD = Standardabweichung

Die Therapiezufriedenheit konnte in beiden Gruppen erhöht werden. Dabei stieg die Therapiezufriedenheit im Mittel in der Linagliptin-Gruppe (Mittelwert 0,7 Punkte [SD 4,9]) etwas mehr an als in der Placebo-Gruppe (Mittelwert 0,4 Punkte [SD 4,7]). Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,4;1,0], p=0,3943).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.11 HbA1c-Veränderung - RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung der HbA1c-Veränderung

Studie	**Operationalisierung**
1218.50	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *Baseline* bis Woche 18
1218.20	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104
1218.18	Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von *Baseline* bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die HbA1c-Veränderung 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit LOCF). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endbericht erfolgte eine Re-Analyse zum primären Endpunkt. Obwohl die Ergebnisse nummerisch leicht unterschiedlich sind zu denen aus der Interimsanalyse, ändern sie nichts an den Schlussfolgerungen aus dem Interim-Report. Die Unterschiede werden im Endbericht der Studie exakt beschrieben und beeinflussen das Verzerrungspotenzial nicht. Das Verzerrungspotenzial wird ist als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Zur Bestimmung des HbA1c-Wertes durch ein zentrales Labor wurden Blutproben entnommen und analysiert. Der Endpunkt ist hier operationalisiert als durchschnittliche Veränderung des HbA1c-Wertes in Prozent von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104.

Der Wert des HbA1c wurde an mehreren Zeitpunkten erfasst. Hier werden der Zeitraum bis Woche 52 und der Zeitraum bis zum Behandlungsende, Woche 104, betrachtet, um eine bessere Übersicht über den Verlauf zu haben. Der Endpunkt war an beiden Zeitpunkten gleich operationalisiert, weswegen das Verzerrungspotenzial für beide Zeitpunkte gleich ist.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit LOCF). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Für diesen Endpunkt in dieser Therapiesituation werden für das FAS und PPS ermittelte Ergebnisse dargestellt.

A priori war nur für den Analysezeitpunkt nach 104 Wochen geplant, nach gezeigter Nicht-Unterlegenheit, auch Überlegenheit zu zeigen. Demnach werden die entsprechenden p-Werte zur Überlegenheit nur für den Analysezeitpunkt nach 104 Wochen dargestellt.

Dreifachtherapie

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt (FAS mit LOCF). Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird ist als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie Zeitpunkt	**N**	***Baseline***	**Wert an Woche 18**	**Änderung von *Baseline* zu Woche 18**		**Behandlungseffekt**		
		MW (SD[a])	**MW (SD[a])**	**MW (SD[a])**	**Adj. MW[b] (SD[a])**	**Adj. MWD[b]**	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.50 FAS LOCF								
Linagliptin	147	8,11 (0,97)	7,81 (1,21)	-0,29 (0,97)	-0,39 (1,70)	-0,60	[-0,88;-0,32]	<0,0001[b]
Placebo	73	8,04 (0,85)	8,35 (1,45)	0,31 (1,11)	0,21 (1,37)			

[a] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)
[b] adjustiert nach *Baseline* HbA1c, Anzahl vorheriger OAD, Grund für Metformin Intoleranz und Behandlung

Adj. = Adjustiert, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MW = Mittelwert, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

In der Studie 1218.50 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin Monotherapie) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (adjustierte MWD [95%-KI] [Linagliptin - Placebo]: -0,60 [-0,88; -0,32], p<0,0001).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	**N**	***Baseline***	**Wert an Woche x**	**Änderung von *Baseline* zu Woche x**		**Behandlungseffekt**		
		MW (SD[a])	**MW (SD[a])**	**MW (SD[a])**	**Adj. MW[b] (SD[a])**	**Adj. MWD[b]**	**95%-KI 97,5%-KI**	**p-Wert**
1218.20								
Woche 52								
FAS LOCF								
Linagliptin	764	7,69 (0,83)	7,28 (1,11)	-0,41 (0,83)	-0,36 (0,83)	0,22	[0,14;0,30] [0,13;0,31]	0,0005[c]
Glimepirid	755	7,69 (0,82)	7,06 (1,10)	-0,63 (0,82)	-0,57 (0,82)			
Sensitivitätsanalyse: PPS LOCF[e]								
Linagliptin	645	7,67 (0,76)	7,27 (1,02)	-0,40 (0,76)	-0,34 (0,76)	0,25	[0,18;0,34][a] [0,16;0,35]	0,0123[c]
Glimepirid	634	7,68 (0,76)	7,02 (1,01)	-0,66 (0,76)	-0,60 (0,76)			
Woche 104								
FAS LOCF								
Linagliptin	764	7,69 (0,83)	7,48 (1,11)	-0,21 (0,83)	-0,16 (0,83)	0,20	[0,11;0,29] [0,09;0,30]	0,0004[c] < 0,0001[d]
Glimepirid	755	7,69 (0,82)	7,28 (1,10)	-0,41 (0,82)	-0,36 (0,82)			
Sensitivitätsanalyse: FAS-completers (OC)								
Linagliptin	450[f]	7,44 (0,85)	7,03 (0,64)	-0,41 (0,85)	-0,39 (0,64)	0,11	[0,07;0,27] [0,02; 0,21]	<0,0001[c] 0,0096[d]
Glimepirid	467[f]	7,54 (0,86)	6,96 (0,65)	-0,58 (0,86)	-0,51 (0,65)			
Sensitivitätsanalyse: PPS LOCF								
Linagliptin	584	7,43 (0,97)	7,06 (1,21)	-0,14 (0,97)	-0,09 (0,97)	0,28	[0,18;0,39] [0,17;0,40]	0,1043[c] <0,0001[d]
Glimepirid	576	7,53 (0,96)	6,93 (0,96)	-0,43 (0,96)	-0,37 (0,96)			
Sensitivitätsanalyse: PPS-completers (OC)								
Linagliptin	377[h]	7,67 (0,87[g])	7,06 (0,74[g])	-0,37 (0,77[g])	-0,35 (0,78)	0,17	[0,08;0,27] [0,07;0,28]	0,0001[c] 0,0003[d]
Glimepirid	387[h]	7,68 (0,89[g])	6,93 (0,74[g])	-0,61 (0,80[g])	-0,53 (0,79)			

[a] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)
[b] adjustiert nach *Baseline* HbA1c, Anzahl vorheriger OAD und Behandlung
[c] einseitiger p-Wert zur Nicht-Unterlegenheit bzgl. der Schranke von 0,35%
[d] zweiseitiger p-Wert zur Überlegenheit
[e] Protokoll Verletzungen wurden anhand derselben Kriterien wir für die finale Auswertung (Woche 104) definiert
[f] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: in der Linagliptin-Gruppe 450 und in der Glimepirid-Gruppe 467
[g] aus dem Studienbericht
[h] Die PPS-Analysepopulation umfasste zum Woche 104 Erhebungszeitpunkt 447 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 458 Patienten in der Glimepirid-Gruppe
Woche x steht hier für Woche 52 oder Woche 104

Adj. = Adjustiert, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MW = Mittelwert, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

In der Auswertung nach 52 Wochen Studiendauer konnte, basierend auf dem FAS LOCF, die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin zu Glimepirid zur Grenze 0,35% gezeigt werden (MWD [95%-KI]: 0,22 [0,14;0,30], p [Nicht-Unterlegenheit]=0,0005). Unter Verwendung des PPS LOCF sind die Ergebnisse nach 52 Wochen robust.

Die Änderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung gegenüber dem Ausgangswert war primärer Zielparameter dieser Studie. Der Unterschied der adjustierten mittleren Änderung zwischen den Behandlungen betrug 0,20% (95%-KI: [0,11, 0,29], p [Nicht-Unterlegenheit]=0,0004) für das FAS (LOCF)-Kollektiv (alle Patienten, für die mindestens ein Wert unter Therapie vorlag; fehlende Werte wurden durch den letzten dokumentierten Wert ersetzt). Basierend auf einer vordefinierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,35% konnte im konfirmatorischen Sinne die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden. Hinsichtlich des Tests auf Unterschied ergab sich ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Glimepirid. Bei Verwendung des PPS (LOCF) kann keine Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin mehr zur Grenze von 0,35% gezeigt werden. Die adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] ergibt sich dabei zu 0,28 [0,18;0,39] mit einem p-Wert zur Nicht-Unterlegenheit von 0,1043. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen konnte festgestellt werden, dass die Ergebnisse gegenüber der Verwendung des PPS (OC) robust sind.

Es konnte somit in allen Analysepopulationen und an beiden Analysezeitpunkten die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin zu Glimepirid zur Schwelle 0,35 gezeigt werden, mit Ausnahme des PPS LOCF an Woche 104.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die HbA1c-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie Zeitpunkt	**N**	***Baseline***	**Wert an Woche 24**	**Änderung von *Baseline* zu Woche 24**		**Behandlungseffekt**		
		MW (SD[b])	**MW (SD[b])**	**MW (SD[b])**	**Adj. MW[a] (SD[b])**	**Adj. MWD[a]**	**95%-KI**	**p-Wert**
1218.18 FAS LOCF								
Linagliptin	778	8,15 (0,84)	7,43 (0,84)	-0,72 (0,84)	-0,72 (0,84)	-0,62	[-0,73;-0,50]	<0,0001[b]
Placebo	262	8,14 (0,81)	8,04 (1,13)	-0,10 (0,81)	-0,10 (0,81)			

[a] adjustiert nach *Baseline* HbA1c und Behandlung
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. = Adjustiert; KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MW = Mittelwert, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

In der Studie 1218.18 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) statistisch signifikant stärker gesenkt als

in der Placebo-Gruppe (Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff; adjustierte MWD [95%-KI] [Linagliptin – Placebo]: -0,62 [-0,73;-0,50], p<0,0001).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.12 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Behandlungszeitraum von 18 Wochen Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Behandlungszeitraum von 104 Wochen Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
1218.18	Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Behandlungszeitraum von 24 Wochen Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum zumindest ein unerwünschtes Ereignis berichtet haben. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung. Dabei wurden alle Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	61 (40,4)	76	37 (48,7)	0,83[a]	[0,61;1,12][a]	0,2249[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Linagliptin-Gruppe auf Placebo-Niveau (40,4% vs. 48,7%). Unter 151 Studienteilnehmern in der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 61 unerwünschte Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe gab es unter 76 Studienteilnehmern 37 Patienten mit UEs. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 0,83 [0,61;1,12], p=0,2249).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	663 (85,4)	775	706 (91,1)	0,94[a]	[0,90;0,97][a]	0,0005[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe wurden statistisch signifikant weniger Patienten mit unerwünschten Ereignissen beobachtet als in der Glimepirid-Gruppe (85,4% vs. 91,1%; RR [95%-KI]: 0,94 [0,90;0,97], p=0,0005).

Dreifachtherapie

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	525 (66,3)	263	157 (59,7)	1,11[a]	[0,99;1,24][a]	0,0645[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe, bedingt durch die höhere Hypoglykämierate. In der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 525 (66,3%) und in der Placebo-Gruppe – bei insgesamt 157 (59,7%) Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Allerdings besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,99;1,24], p=0,0645).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) im Behandlungszeitraum von 18 Wochen Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig: zum Tode führt, lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können), einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.
1218.20	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) im Behandlungszeitraum von 104 Wochen Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig: zum Tode führt, lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können), einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.
1218.18	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) im Behandlungszeitraum von 24 Wochen Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig: zum Tode führt, lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können), einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SUE sind operationalisiert als jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig eine der in Tabelle 4-91 gelisteten Folgen mit sich bringt.

Dabei wurden alle Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung anfingen.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-93: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	1 (0,7)	76	1 (1,3)	0,50[a]	[0,03;7,94][a]	0,6256[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Insgesamt trat in beiden Gruppen jeweils bei einem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (0,7% Patienten in der Linagliptin-Gruppe vs. 1,3% Patienten in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6256).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-94: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	135 (17,4)	775	162 (20,9)	0,83[a]	[0,68;1,02][a]	0,0793[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Linagliptin seltener auf als unter Glimepirid. In der Linagliptin-Gruppe wurden 135 (17,4%) Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet und in der Glimepirid-Gruppe 162 (20,9%). Daraus lässt sich ein RR [95%-KI] von 0,83 [0,68;1,02] mit p=0,0793 berechnen. Der beobachtete Vorteil von Linagliptin hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse verfehlt eine statistische Signifikanz.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	25 (3,2)	263	10 (3,8)	0,83[a]	[0,40;1,71][a]	0,6124[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Insgesamt traten bei 3,2% Patienten (n= 25) in der Linagliptin-Gruppe bzw. 3,8% Patienten in der Placebo-Gruppe (n=10) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,83 [0,40;1,71], p=0,6124).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.14 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE im Zeitraum bis Woche 18
1218.20	Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE im Zeitraum bis Woche 104
1218.18	Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE im Zeitraum bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776) im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	3 (2,0)	76	0 (0,0)	3,55[a]	[0,19;67,78][a]	0,4004[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. In der Linagliptin-Gruppe brachen 3 (2%) Teilnehmer die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, in der Placebo-Gruppe keiner (0%). Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 3,55 [0,19;67,78], p=0,4004).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	60 (7,7)	775	85 (11,0)	0,70[a]	[0,51;0,97][a]	0,0286[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe brachen 60 (7,7%) Patienten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, in der Glimepirid-Gruppe waren es 85 Patienten (11,0%). Daraus lässt sich ein RR [95%-KI] von 0,70 [0,51;0,97] mit p=0,0286 berechnen. Hinsichtlich Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse liegt also ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zugunsten von Linagliptin vor.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	23 (2,9)	263	5 (1,9)	1,53[a]	[0,59;3,98][a]	0,3856[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. In der Linagliptin-Gruppe waren es 23 (2,9%) und in der Kontrollgruppe 5 (1,9%) Studienteilnehmer. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,53 [0,59;3,98], p=0,3856).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.15 Besondere unerwünschte Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von besonderen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit • Hypersensitivitätsereignissen • renalen Ereignissen • hepatischen Ereignissen im Behandlungszeitraum von 18 Wochen
1218.20	Anteil der Patienten mit • Hypersensitivitätsereignissen • renalen Ereignissen • hepatischen Ereignissen im Behandlungszeitraum von 104 Wochen
1218.18	Anteil der Patienten mit • Hypersensitivitätsereignissen • renalen Ereignissen • hepatischen Ereignissen im Behandlungszeitraum von 24 Wochen

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

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

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Als besondere unerwünschte Ereignisse werden hier Ereignisse betrachtet, die auf regulatorische Empfehlungen hin untersucht wurden. Die Klassen von Ereignissen basieren

auf Erfahrungen mit anderen Wirkstoffen aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren. Diese sind hier im Besonderen Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse und hepatische Ereignisse. Hypersensitivitätsereignisse basieren dabei auf den SMQ anaphylaktische Reaktionen (Dyspnoe, anaphylaktische Reaktion, Asthma, Herz-und Atemstillstand, Hypotonie, Schwellung der Lippen, Ausschlag, Urtikaria), Angioödeme (Hypersensitivität, Schwellung der Lippen, Urtikaria), Asthma/ Bronchospasmen (Asthma, Hypoxie) und schwere Hautreaktionen (Pemphigoid). Hierbei wurden doppelt vorkommende *preferred terms* nur je einmal im Endpunkt Hypersensitivitätsereignisse gewertet. Renale Ereignisse basieren auf dem SMQ akutes Nierenversagen (Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, akutes prärenales Versagen, erhöhtes Blutkreatinin, Proteinurie). Hepatische Ereignisse basieren auf den SMQ Leber-Untersuchungen, Zeichen und Symptome (erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, abnormaler Leberfunktionstest, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Erhöhung der Leberenzyme) und Leberversagen, Fibrose, Zirrhose und andere Leberschaden-bezogene Umstände (hepatische Enzephalopathie, Hepatosteatose). Alle diese besonderen unerwünschten Ereignisse wurden im Protokoll vorspezifiziert und wurden im *Risk Management* Plan als Ereignisse von besonderem Interesse definiert.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 792; Linagliptin: n= 263), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

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.

Monotherapie

Tabelle 4-103: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie Endpunkt	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI[a]	p-Wert[a,b]
1218.50							
Hypersensitivitäts-ereignisse	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Renale Ereignisse	151	0 (0,0)	76	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatische Ereignisse	151	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,17	[0,01;4,10]	0,2743

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.= nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

In keiner Behandlungsgruppe wurden Hypersensitivitätsereignisse oder renale Ereignisse beobachtet. Lediglich ein hepatisches Ereignis trat in der Placebo-Gruppe auf. Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,10], p=0,2743).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-104: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie Endpunkt	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a]	95%-KI[a]	p-Wert[a,b]
1218.20							
Hypersensitivitäts-ereignisse	776	8 (1,0)	775	6 (0,8)	1,33	[0,46;3,82]	0,5930
Renale Ereignisse	776	4 (0,5)	775	6 (0,8)	0,67	[0,19;2,35]	0,5244
Hepatische Ereignisse	776	11 (1,4)	775	10 (1,3)	1,10	[0,47;2,57]	0,8284

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe wurden insgesamt 8 (1,0%) Ereignisse aus der Gruppe der Hypersensitivitätsereignisse beobachtet, und in der Glimepirid-Gruppe waren dies 6 (0,8%). 6

(0,8%) Patienten in der Linagliptin-Gruppe bzw. 4 (0,5%) Patienten in der Glimepirid-Gruppe wurden mit einer anaphylaktischen Reaktion beobachtet, 1 (0,1%) Patient bzw. 3 (0,4%) Patienten erlitten ein Angioödem und 2 (0,3%) bzw. 0 (0,0%) Patienten wurden mit Asthma/ Bronchospasmus beobachtet. Mit schweren Hautreaktionen wurde jeweils ein (0,1%) Patient pro Behandlungsgruppe beobachtet. Damit lässt sich ein RR [95%-KI] von 1,33 [0,46;3,82] berechnen mit einem p-Wert von 0,5930, woraus sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien ableiten lässt.

Insgesamt 4 (0,5%) Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 6 (0,8%) Patienten in der Glimepirid-Gruppe erlitten renale Ereignisse, wobei alle diese Ereignisse akutes Nierenversagen waren (RR [95%-KI]: 0,67 [0,19;2,35], p=0,5244). Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

In der Linagliptin-Gruppe wurden 11 (1,4%) Patienten und in der Glimepirid-Gruppe 10 (1,3%) Patienten mit hepatischen Ereignissen beobachtet. 10 (1,3%) Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 9 (1,2%) Patienten in der Glimepirid-Gruppe wurden mit Leberuntersuchungen, Anzeichen und Symptomen beobachtet und jeweils ein Patient (0,1%) pro Behandlungsgruppe mit Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und anderen Leberschaden-bezogenen Umständen. Mit einem RR [95%-KI] von 1,10 [0,47;2,57] und p=0,8284 kann auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Linagliptin hinsichtlich des Auftretens der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse keinerlei Auffälligkeiten aufweist.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-105: Ergebnisse für besondere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	**Linagliptin**		**Placebo**		**Behandlungseffekt**		
Endpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR[a]**	**95%-KI[a]**	**p-Wert[a,b]**
1218.18							
Hypersensitivitäts-ereignisse	792	11 (1,4)	263	1 (0,4)	3,65	[0,47;28,16]	0,2138
Renale Ereignisse	792	1 (0,1)	263	0 (0,0)	1,00	[0,04;24,44]	0,9994
Hepatische Ereignisse	792	3 (0,4)	263	0 (0,0)	2,33	[0,12;44,97]	0,5753

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.= nicht berechenbar, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe wurden 11 (1,4%) und in der Placebo-Gruppe ein (0,4%) Hypersensitivitätsereignis beobachtet. Allerdings besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 3,65 [0,47;28,16], p=0,2138).

Insgesamt wurde nur ein renales Ereignis beobachtet (Linagliptin: 1 [0,1%], Placebo: 0 [0,0%]). Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

In der Linagliptin-Gruppe wurden 3 (0,4%) und in der Placebo-Gruppe kein hepatisches Ereignis beobachtet. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,33 [0,12;44,97], p=0,5753.)

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.16 Unerwünschte kardiale Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von unerwünschten kardialen Ereignisse

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen (nach System Organ Klasse [SOC]), für den Zeitraum bis Woche 18
1218.20	Anteil der Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen (nach System Organ Klasse [SOC]), für den Zeitraum bis Woche 104
1218.18	Anteil der Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen (nach System Organ Klasse [SOC]), für den Zeitraum bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Unerwünschte kardiale Ereignisse wurden auf der Ebene der System Organ Klasse (SOC) analysiert. Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	2 (1,3)	76	1 (1,3)	1,01[a]	[0,09;10,93][a]	0,9957[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der Linagliptin-Gruppe bei 2 Patienten (1,3%), in der Placebo-Gruppe bei einem Patienten (1,3%) auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,09;10,93], p=0,9957).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	63 (8,1)	775	78 (10,1)	0,81[a]	[0,59;1,11][a]	0,1826[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe wurden insgesamt 63 (8,1%) kardiale Ereignisse beobachtet, und in der Glimepirid-Gruppe waren dies 78 (10,1%). Damit lässt sich ein RR [95%-KI] von 0,81 [0,59;1,11] mit p=0,1826 berechnen. Somit war das Auftreten kardialer Ereignisse unter Linagliptin numerisch geringer als unter Glimepirid. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht gezeigt werden.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	20 (2,5)	263	5 (1,9)	1,33[a]	[0,50;3,50][a]	0,5662[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der Linagliptin-Gruppe bei 20 Patienten (2,5%), in der Placebo-Gruppe bei fünf Patienten (1,9%) auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,33 [0,50;3,50], p=0,5662).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.17 Unerwünschte vaskuläre Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von unerwünschte vaskulären Ereignissen

Studie	Operationalisierung
1218.50	Anteil der Patienten mit unerwünschten vaskulären Ereignissen (nach SOC), für den Zeitraum bis Woche 18
1218.20	Anteil der Patienten mit unerwünschten vaskulären Ereignissen (nach SOC), für den Zeitraum bis Woche 104
1218.18	Anteil der Patienten mit unerwünschten vaskulären Ereignissen (nach SOC), für den Zeitraum bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte vaskuläre 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
1218.50	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse wurden auf der SOC-Ebene analysiert.

Monotherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 76; Linagliptin: n= 151), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Glimepirid: n= 775; Linagliptin: n= 776), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des *Treated Set* (Placebo: n= 263; Linagliptin: n= 792), im Rahmen des *Safety Monitoring* erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Monotherapie

Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.50	151	2 (1,3)	76	2 (2,6)	0,50[a]	[0,07;3,50][a]	0,4880[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei jeweils 2 Patienten auf (1,3% in der Linagliptin- bzw. 2,6% in der Placebo-Gruppe. Linagliptin ist damit bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,07;3,50], p=0,4880).

Zweifachtherapie

Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Glimepirid		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.20	776	89 (11,5)	775	110 (14,2)	0,81[a]	[0,62;1,05][a]	0,1087[a,b]

[a] zusätzlich berechnet (Quelle: [46])
[b] aus Chi-Quadrat-Test mit Stetigkeitskorrektur von 0,5

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

In der Linagliptin-Gruppe wurden insgesamt 89 (11,5%) vaskuläre Ereignisse beobachtet, und in der Glimepirid-Gruppe waren dies 110 (14,2%). Damit lässt sich ein RR [95%-KI] von 0,81 [0,62;1,05] mit p=0,1087 berechnen. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Dreifachtherapie

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	Linagliptin		Placebo		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR	95%-KI	p-Wert
1218.18	792	34 (4,3)	263	6 (2,3)	1,88[a]	[0,80;4,43][a]	0,1480[a,b]

[a] zusätzlich berechnet
[b] aus Chi-Quadrat-Test

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei 34 Patienten (4,3%) in der Linagliptin- und bei 6 Patienten (2,3%) in der Placebo-Gruppe auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,88 [0,80;4,43], p=0,1480).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.18 Gewichtsveränderung - RCT

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
1218.50	Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *Baseline* bis Woche 18
1218.20	Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *Baseline* bis Woche 52 und Woche 104
1218.18	Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von *Baseline* bis Woche 24

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

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

Tabelle 4-117: 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
1218.50	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
1218.20	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
1218.18	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Dieser Endpunkt ist operationalisiert als die absolute Veränderung des Körpergewichts in Kilogramm.

Monotherapie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set*. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Zweifachtherapie

Die Ergebnisse wurden auf Basis des FAS (LOCF; Glimepirid: n= 764; Linagliptin: n= 755) erfasst. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde in dieser Studie adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat.

Mittels der finalen Daten an Woche 104 wurde eine Re-Analyse für Woche 52 durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt ist als niedrig einzustufen.

Dreifachtherapie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set*. Nichtberücksichtigungsanteil im Placebo-Arm lag über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

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.

Monotherapie

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Monotherapie)

Studie	**N**	***Baseline* Gewicht (kg)**	**Gewicht (kg) an Woche 18**	**Änderung (kg) von *Baseline* zu Woche 18**		**Behandlungseffekt**		
1218.50		**Mittelwert (SD[c])**	**Mittelwert (SD[c])**	**Mittelwert (SD[c])**	**Adjustierter Mittelwert[b] (SD[c])**	**Adj. MWD[b]**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
Linagliptin	125[a]	78,48 (18,78)	78,19 (18,22)	-0,29 (2,68)	-1,28 (6,04)	0,81	[-0,25;1,86]	0,1323
Placebo	55[a]	84,38 (18,84)	82,97 (18,47)	-1,41 (4,45)	-2,08 (4,52)			

[a] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: Linagliptin-Gruppe 147 und Glimepirid-Gruppe 73
[b] adjustiert nach *Baseline* HbA1c-Wert, vorherige OAD, *Baseline* Körpergewicht, Behandlung und Grund für die Metformin Intoleranz
[c] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. = Adjustiert, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Zweifachtherapie

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zweifachtherapie)

Studie 1218.20	**N**	***Baseline* Gewicht (kg)** **Mittelwert (SD[e])**	**Gewicht (kg) an Woche x** **Mittelwert (SD[e])**	**Änderung (kg) von *Baseline* zu Woche x** **Mittelwert (SD[e])**	**Adjustierter Mittelwert[d] (SD[e])**	**Behandlungseffekt** **Adj. MWD[d]**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
Woche 52[f]: FAS LOCF								
Linagliptin	733[a]	86,03 (17,60)	85,02 (17,60)	-1,00 (3,52)	-1,12 (3,52)	-2,50	[-2,87;-2,13][e]	<0,0001
Glimepirid	722[a]	87,00 (16,66)	88,49 (17,20)	1,49 (3,49)	1,38 (3,76)			
Woche 104: FAS LOCF								
Linagliptin	733[a]	86,03 (17,60)	84,77 (17,60)	-1,26 (4,06)	-1,39 (4,33)	-2,68	[-3,11;-2,25][e]	<0,0001
Glimepirid	722[a]	87,00 (16,66)	88,41 (17,47)	1,41 (4,30)	1,29 (4,30)	-0,63[g]	[-0,73;-0,52][g]	<0,00001[g]
Woche 104: Sensitivitätsanalyse: PPS LOCF								
Linagliptin	567[c]	85,10 (17,38)	84,01 (17,38)	-1,09 (3,81)	-1,19 (4,29)	-2,44	[-2,93;-1,95]	<0,0001
Glimepirid	558[c]	86,84 (16,54)	88,18 (17,24)	1,34 (4,49)	1,25 (4,49)			

[a] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: Linagliptin-Gruppe 764 und Glimepirid-Gruppe 755
[b] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: Linagliptin-Gruppe 766 und Glimepirid-Gruppe 761
[c] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: Linagliptin-Gruppe 584 und Glimepirid-Gruppe 576
[d] adjustiert nach *Baseline* HbA1c-Wert, Anzahl vorheriger OAD, *Baseline* Körpergewicht und Behandlung
[e] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)
[f] mittels der finalen Woche 104 –Ergebnisse re-analysiert
[g] Hedges‘ g (zusätzlich berechnet) bzw. Konfidenzintervall für Hedges‘ g bzw. p-Wert für Hedges‘ g
Woche x steht hier für Woche 52 oder Woche 104

Adj. = Adjustiert, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Dreifachtherapie

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dreifachtherapie)

Studie	**N**	***Baseline* Gewicht (kg)**	**Gewicht (kg) an Woche 24**	**Änderung (kg) von *Baseline* zu Woche 24**		**Behandlungseffekt**		
1218.18		**Mittelwert (SD[c])**	**Mittelwert (SD[c])**	**Mittelwert (SD[c])**	**Adjustierter Mittelwert[b] (SD[c])**	**Adj. MWD[b]**	**[95%-KI]**	**p-Wert**
Linagliptin	714[a]	76,61 (16,83)	76,88 (16,83)	0,27 (2,40)	0,27 (2,40)	0,33	[-0,04;0,69]	0,0803
Placebo	222[a]	77,39 (16,84)	77,32 (16,84)	-0,06 (2,53)	-0,06 (2,38)			

[a] Anzahl Patienten in der Analysepopulation: Linagliptin-Gruppe 778 und Glimepirid-Gruppe 262
[b] adjustiert nach *Baseline* HbA1c-Wert, *Baseline* Körpergewicht und Behandlung
[c] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. = Adjustiert, KI = Konfidenzintervall, k.A. = keine Angaben, MWD = Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Monotherapie

In beiden Behandlungsgruppen konnte eine Reduktion des Gewichts erreicht werden. Die adjustierte mittlere Gewichtsveränderung betrug in der Linagliptin-Gruppe -1,28 [SD 6,04] und in der Placebo-Gruppe -2,08 [SD 4,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte MWD [95%-KI]: 0,81 [−0,25;1,86], p=0,1323).

Zweifachtherapie

In dem FAS LOCF der Linagliptin-Gruppe konnte im Zeitraum bis Woche 52 eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 1,00 kg erreicht werden, in der Glimepirid-Gruppe nahmen die Patienten durchschnittlich um 1,49 kg zu. Die adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] ergibt sich hier zu -2,50 kg [-2,87;-2,13] (p<0,0001) (mit Behandlungsgruppe und antidiabetischer Vormedikation als feste Effekte und Ausgangs-HbA1c und Ausgangsgewicht als lineare Kovariablen).

Für den Zeitraum bis Woche 104 konnte eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 1,26 kg erreicht werden, wohingegen in der Glimepirid-Gruppe eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,41 kg stattfand (FAS LOCF). Die adjustierte mittlere Gewichtsänderung von *Baseline* bis zur Woche 104 (mit Behandlungsgruppe und antidiabetischer Vormedikation als feste Effekte und Ausgangs-HbA1c und Ausgangsgewicht als lineare Kovariablen) betrug für Linagliptin -1,39 kg und für Glimepirid 1,29 kg.

Daraus lässt sich eine adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -2,68 kg [-3,11;-2,25] berechnen. Mit einem p-Wert von <0,0001 zeigte sich hier eine eindeutig statistisch signifikante Überlegenheit von Linagliptin über Glimepirid.

Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) überprüft. Die standardisierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] beträgt hier -0,63 [-0,73;-0,52] und zeigt einen moderaten Effekt.

Legt man das PPS LOCF zugrunde ergibt sich ein ähnliches Bild. Die adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] ist -2,44 [-2,93;-1,95] mit einem p-Wert von <0,0001, was die Robustheit der Ergebnisse zeigt.

Dreifachtherapie

Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um 0,3 kg [SD 2,4] und in der Placebo-Gruppe um -0,1 kg [SD 2,5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte MWD [95%-KI]: 0,33 [-0,04;0,69], p=0,0803).

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.

Da nur jeweils eine Studie für die Nutzenbewertung relevant war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Bei den Studien 1218.50 und 1218.18 handelt es sich um Zulassungsstudien, die vorstehend zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Substanz beschrieben wurden. Für diese Studien werden nachfolgend keine Subgruppenanalysen dargestellt.

A priori waren für die Studie 1218.20 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, HbA1c-Veränderung, basierend auf dem FAS LOCF, für folgende Faktoren geplant:

- *Baseline* HbA1c in folgender Kategorisierung (Stratifizierungsvariable):
  - <8,5%
  - ≥8,5%
- Anzahl vorheriger OAD (1, ≥2)
- Region (Europa, Asien, Nordamerika (inklusive Neuseeland und Australien) und Afrika)
- Alter (<65 Jahre, 65 – 74 Jahre, ≥75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Rasse (Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiatisch, Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Hawaiianer/pazifische Insulaner, Kaukasisch)
- Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino, Nicht hispanisch/Latino)

- BMI (<30, ≥30 kg/m^2)
- Zeit seit Diagnose von Diabetes (≤1 Jahr, >1 – 5 Jahre, >5 Jahre)
- Metabolisches Syndrom beim *Screening* (Nein, Ja)
- HOMA-IR (≤4, >4 - ≤5.5, >5.5 - ≤8.5, >8.5 [mU/L] x [mmol/L])
- HOMA-%B (≤25, >25 - ≤40, >40 - ≤70, >70 mU/mmol)
- *Background* Metformin Dosis (<1500 mg täglich, ≥1500 mg täglich)
- Proinsulin zu Insulin Verhältnis (≤0,10, >0,10 - ≤0,15, >0,15 - ≤0,25, >0,25)
- Land

Außerdem war eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Alter, für Hypoglykämien geplant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden *post-hoc* für folgende patientenrelevante Endpunkte Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD durchgeführt [46, 48]:

- Gesamtmortalität
- Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse
- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris
- Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI
- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall
- TIA
- Nicht-fataler Schlaganfall
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall
- Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall
- Nicht-fataler MI
- Stabile Angina pectoris
- Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)
- Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen
- Hypoglykämien (gesamt, schwer/schwerwiegend, nicht-schwerwiegend I & II)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte kardiale Ereignisse
- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- Hypersensitivitätsereignisse
- Renale Ereignisse
- Hepatische Ereignisse
- Gewichtsveränderung

Insgesamt wurden 123 Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Eine signifikante Interaktion wird als quantitativ bezeichnet, wenn sich die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen lediglich in der Stärke der Ausprägung unterscheiden. Als qualitativ wird eine signifikante Interaktion bewertet, wenn die Schätzer in verschiedene Effektrichtungen zeigen bzw. in einigen Subgruppen signifikante Unterschiede gefunden wurden und in den übrigen nicht. Für die I^2-Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch [28] beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ein p-Wert zwischen ≥0,05 und <0,20 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein p<0,05 liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen [27].

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur signifikante Interaktionen (p<0,20) detailliert in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-123). Alle weiteren, nicht signifikanten Interaktionen werden in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122) mit dazugehörigem p-Wert für den Interaktionstest zusammengefasst. Abgesehen von den Subgruppenanalysen des primären Studienendpunkts wurden alle Berechnungen bzgl. der Subgruppenanalysen *post-hoc* durchgeführt.

Tabelle 4-121: Übersicht der Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppenvariablen Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD (1218.20)

	p-Wert			
Zielkriterium	**Alter**	**Geschlecht**	***Baseline* HbA1c**	**Anzahl vorheriger OAD**
HbA1c-Veränderung	0,4699	0,0392	0,3873	0,6657
Mortalität	0,7205	0,9747	0,1828	0,4616
Nicht-fataler Myokardinfarkt	0,8051	0,3115	0,7256	0,8550
Stabile Angina pectoris	0,9649	0,9024	0,0904	0,0511
Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)	0,9980	0,4050	0,9794	0,4303

Zielkriterium	p-Wert			
	Alter	**Geschlecht**	***Baseline* HbA1c**	**Anzahl vorheriger OAD**
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	0,8619	0,2088	0,1004	0,4428
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	0,9923	0,7301	0,3755	0,9126
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI	0,7853	0,1659	0,7904	0,9825
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (3 point MACE)	0,9967	0,5439	0,3517	0,6385
TIA	0,7289	0,2958	0,2965	0,8934
Nicht-fataler Schlaganfall	0,6587	0,8926	0,3907	0,6951
Zerebrovaskuläre Ereignisse	0,8119	0,1961	0,2805	0,1950
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall	0,7742	0,7450	0,2939	0,7964
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	0,9927	0,8832	0,4063	0,5262
Stationäre Behandlung jeglicher Ursache - Hospitalisierungen	0,3488	0,0509	0,2840	0,1621
Hypoglykämien (gesamt)	0,3998	0,5687	0,4519	0,7636
Hypoglykämien (schwer/schwerwiegend)	0,6185	0,8692	0,7327	0,9386
Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend I)	0,9083	0,3208	0,3615	0,4774
Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II)	0,7572	0,9820	0,7594	0,0182
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,2454	0,1996	0,8213	0,5391
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,3166	0,0322	0,2178	0,4284
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,4343	0,5465	0,5710	0,3966
Hypersensitivitätsereignisse	0,1915	0,1150	0,7969	0,3361
Renale Ereignisse	0,9908	0,6267	0,2932	0,0908
Hepatische Ereignisse	0,9940	0,2446	0,9132	0,4729
Kardiale Ereignisse	0,8728	0,1473	0,1160	0,4538
Vaskuläre Ereignisse	0,5236	0,3267	0,3275	0,5785
Gewichtsveränderung	0,7473	0,3473	0,3817	0,7151

Zielkriterium	p-Wert			
	Alter	**Geschlecht**	***Baseline* HbA1c**	**Anzahl vorheriger OAD**
Quelle: [48]				

Tabelle 4-122: Übersicht der Interaktionstests zwischen Behandlung und den Subgruppenvariablen, die nur für den primären Endpunkt durchgeführt wurden

Subgruppenvariable	**p-Wert**
BMI (<30, ≥30 kg/m^2)	0,6466
Zeit seit Diagnose von Diabetes (≤1 Jahr, >1 – 5 Jahre, >5 Jahre)	0,5766
Metabolisches Syndrom (Nein, Ja)	0,3368
HOMA-%B (≤25, >25 - ≤40, >40 - ≤70, >70 mU/mmol)	0,2909
Proinsulin zu Insulin Verhältnis (≤0,10, >0,10 - ≤0,15, >0,15 - ≤0,25, >0,25)	0,3411
Background Metformin Dosis (<1500 mg täglich, ≥1500 mg täglich)	0,7443
Region (Europa, Asien, Nordamerika [inklusive Neuseeland und Australien], Afrika)	0,1419
Land (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich. Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, UK, Ungarn, USA)	0,0117
Rasse (Asiatisch, Schwarz/Afro-Amerikanisch, Kaukasisch)	0,0667
HOMA-IR (≤4,0, >4,0 - ≤5,5, >5,5 - ≤8,5, >8,5)	0,1746
Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino, Nicht hispanisch/Latino)	0,1353

HbA1c-Veränderung

Hinsichtlich der HbA1c-Veränderung konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch den *Baseline* HbA1c-Wert gefunden werden (p=0,3873). Auch konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch die Anzahl vorheriger OAD gefunden werden (p=0,6657). Allerdings konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Land gefunden werden. Der p-Wert des Interaktionstests ergab sich dabei zu p=0,0117. Da allerdings viele Länder nur sehr wenig Patienten rekrutierten, sollte das Ergebnis dieses Interaktionstest mit großer Vorsicht interpretiert werden. Eine Änderung des für die Gesamtpopulation getroffenen Fazits aufgrund dieser Interaktion ist nicht notwendig.

Das Geschlecht konnte als weiterer Effektmodifikator identifiziert werden. Mit einem p-Wert von p=0,0392 lag hier ein Beleg auf eine Effektmodifikation vor. Das primäre Ziel der Studie, eine Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid zur Schranke von 0,35% hinsichtlich der HbA1c-Senkung zu zeigen, wurde für die Gesamtpopulation erreicht. In der Subgruppe der Frauen konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bestätigt werden. Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid konnte in der Subgruppe der Männer nicht bestätigt werden, da aufgrund der geringen *Power* in der Subgruppenbetrachtung die Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0,35 knapp überschritten wurde (Adj. MWD [95%-KI] Frauen: 0,08 [-0,06;0,22]; Adj. MWD. [95%-KI] Männer: 0,27 [0,17;0,39]).

Des Weiteren konnte für die Subgruppenvariablen Rasse (p=0,0667), ethnische Gruppe (p=0,1353), Region (p=0,1419) und HOMA-IR (p=0,1746) jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation gefunden werden.

- Die Ergebnisse der Subgruppen (adj. MWD [95%-KI]) hinsichtlich der Rasse waren für Indianer/ Ureinwohner Alaskas: -2,93 [-5,40;-0,46]; Asiaten: 0,14 [-0,11;0,39]; Schwarz/Afro-Amerikaner: -0,04 [-0,62;0,54]; Kaukasier: 0,21 [0,10;0,32]). Die Heterogenität dieser Rassen-Subgruppen wurde allerdings von der Gruppe der Indianer/ Ureinwohner Alaskas getrieben, in welcher sich pro Behandlungsarm nur je ein Patient befand. Unter Ausschluss dieser Subgruppe ergeben sich konsistente Ergebnisse der Subgruppen (Interaktionstest: p=0,65; Daten nicht dargestellt). Somit ergibt sich hier keine Änderung des Fazits zur Gesamtpopulation.

- Hinsichtlich der ethnischen Gruppe wurde in der Subgruppe „Hispanisch/Latino“ eine adj. MWD [95%-KI] von -0,22 [-0,77;0,33] berechnet und in der Subgruppe „Nicht hispanisch/Latino“ eine adj. MWD [95%-KI] von 0,21 [0,12;0,28]. Die Interaktion ist quantitativer Natur im Kontext der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese. Für beide Subgruppen konnte die Nicht-Unterlegenheit zur Schwelle 0,35% gezeigt werden. Somit ergibt sich hier keine Änderung des Fazits zur Gesamtpopulation.

- Bei der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Region, wurden folgende Schätzer für die adj. MWD [95%-KI] errechnet: Europa: 0,24 [0,13;0,35]; Asien: 0,19 [-0,09;0,47]; Nordamerika (inklusive Neuseeland und Australien): -0,11 [-0,41;0,17]; Afrika: 0,08 [-0,38;0,54]).

- Die Subgruppenanalyse, stratifiziert nach HOMA-IR, ergab für die einzelnen Kategorien folgende Schätzer (adj. MWD [95%-KI]): ≤4,0: 0,23 [0,09;0,37]; >4,0 - ≤5,5: -0,01 [-0,26;0,24]; >5,5 - ≤8,5: 0,04 [-0,19;0,29]; >8,5: 0,31 [0,05;0,55].

Alle weiteren Subgruppenvariablen, wie u.a. Alter, BMI oder Diabetesdauer, konnten nicht als Effektmodifikatoren identifiziert werden (siehe Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122).

Zusammenfassend ergeben sich keine Änderungen des für die Gesamtpopulation getroffenen Fazits. Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin zur 0,35%-Grenze hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle, gemessen anhand der HbA1c-Veränderung, ist über die meisten der relevanten Subgruppen (relevant, im Sinne von ausreichender Stichprobengröße innerhalb der Subgruppenkategorien) hinweg konstant. Die Überschreitung der Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0,35% in der Subgruppe der Männer ist vermutlich eine Folge der generell geringeren *Power* in der Betrachtung von Subgruppen, und wird bei der Interpretation der Hypoglykämien in den speziellen Subgruppen adressiert.

Gesamtmortalität

Hinsichtlich der Gesamtmortalität konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7205), das Geschlecht (p=0,9747) oder die Anzahl vorheriger OAD (als Operationalisierung des Schweregrades der Erkrankung) (p=0,4616) gefunden werden. Es

liegt allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,1828). Aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen ist diese Interaktion allerdings nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] HbA1c <8,5%: 2,02 [0,37;10,98], p=4064; HbA1c ≥8,5%: 0,19 [0,01;3,94], p=0,2298).

Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse

Hinsichtlich der vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,8619) oder das Geschlecht (p=0,2088) gefunden werden.

Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c (p=0,1004), ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. In der Linagliptin-Gruppe waren vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse stets seltener als in der Glimepirid-Gruppe. In der Subgruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c ≥8,5% war dieser Effekt ausgeprägter und erreichte statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,85], p=0,0154). In der Gruppe der Patienten, die bei *Baseline* einen HbA1c-Wert von <8,5% aufwiesen, war die Ereignisrate unter Linagliptin ebenfalls geringer, aber nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,77 [0,53;1,12], p=0,1668).

Eine Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger OAD ergab keinen Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,4428).

Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9923) oder das Geschlecht (p=0,7301) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,3755) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,9126), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation. In diesem Zusammenhang sei abermals erwähnt, dass den kombinierten Endpunkten gegenüber den isoliert betrachteten Einzelkomponenten eine höhere Wertigkeit beizumessen ist. Bei der Betrachtung von Einzelkomponenten kann es aufgrund der geringen Ereignisraten leicht zu Zufallsbefunden kommen.

Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7853) gefunden werden. Es konnte allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden werden (p=0,1659). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,51 [0,19;1,35] mit p=0,1655 und bei den Frauen bei 4,84 [0,23;100,43] mit p=0,2586. Aufgrund der sehr geringen Ereignisraten in der Subgruppe der Frauen (0,3%, insgesamt 2 Ereignisse), und dadurch dass in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden konnte, ergibt sich keine fazitrelevante Einschränkung.

Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,7904) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,9825), ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9967) oder das Geschlecht (p=0,5439) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,3517) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,6385), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Hinsichtlich TIA konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7289) oder das Geschlecht (p=0,2958) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,2965) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,8934), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nicht-fataler Schlaganfall

Hinsichtlich nicht-fatalem Schlaganfall konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,6587) oder das Geschlecht (p=0,8926) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,3907) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,6951), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Hinsichtlich zerebrovaskulärer Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,8119) gefunden werden. Es konnte allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden werden (p=0,1961). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,34 [0,11;1,05] mit p=0,0479 und bei den Frauen bei 0,97 [0,32;2,97] mit p=0,9549. Das Ergebnis für die Männer ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall basierend auf Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.

Eine weitere Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger OAD (p=0,1950), ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (RR [95%-KI] 1 OAD: 0,80 [0,32;2,02], p=0,6429; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,05;1,14], p=0,0516). Insgesamt traten in der Linagliptin-Gruppe über alle Subgruppen hinweg weniger zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Zusammenfassend handelt es sich hier um eine rein quantitative Interaktion. Da die Effektschätzer in beiden Gruppen nicht signifikant sind, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c (p=0,2805) ergab keinen Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation.

Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem Schlaganfall konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7742) oder das Geschlecht (p=0,7450) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,2939) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,7964), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall

Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9927) oder das Geschlecht (p=0,8832) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,4063) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,5262), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nicht-fataler MI

Hinsichtlich nicht-fataler MI konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,8051) oder das Geschlecht (p=0,3115) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,7256) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,8550), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Stabile Angina pectoris

Hinsichtlich stabiler Angina pectoris konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9649) oder das Geschlecht (p=0,9024) gefunden werden.

Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,0904). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% beträgt 1,44 [0,55;3,77] mit p=0,4517 und in der Gruppe ≥8,5% 0,19 [0,02;1,61] mit p=0,0877. Da hier in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht und in der Subgruppe der Patienten mit höheren *Baseline* HbA1c-Werten nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Hinweis auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Die Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,0511). Da allerdings auch hier in keiner der beiden Subgruppen (RR [95%-KI] 1 OAD: 1,68 [0,61;4,58], p=0,3085; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,16 [0,02;1,35], p=0,0539) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden konnte und in der Subgruppe der Patienten, die mit mehr als einem OAD vorbehandelt worden waren, nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Beleg auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung)

Hinsichtlich instabiler Angina pectoris (mit Hospitalisierung) konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9980) oder das Geschlecht (p=0,4050) gefunden

werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,9794) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,4303), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Hinsichtlich stationärer Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen konnte kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter gefunden werden (p=0,3488). Jedoch liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,0509). In der Subgruppe der Männer konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gefunden werden (RR [95%-KI]: 0,68 [0,51;0,91], p=0,0085), während in der Gruppe der Frauen kein Unterschied (RR [95%-KI]: 1,06 [0,76;1,47], p=0,7456) zwischen den Behandlungen beobachtet werden konnte. Eine weitere Subgruppenanalyse, nach *Baseline* HbA1c (p=0,2840), ergab keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,1621). In der Gruppe der Patienten, die mit mehr als einem Antidiabetikum vorbehandelt waren, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 1,03 [0,70;1,51], p=0,8812). In der Subgruppe der Patienten mit nur einem vorherigen Antidiabetikum führte die Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid zu statistisch signifikant weniger stationären Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,57;0,96], p=0,0233).

Hypoglykämien

Die Gesamtrate an Hypoglykämien wurde nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD stratifiziert untersucht. Dabei konnte kein Beleg oder Hinweis für eine Interaktion durch das Alter (p=0,3998), das Geschlecht (p=0,5687) oder den *Baseline* HbA1c (p=0,4519) gefunden werden. Eine weitere Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD ergab keinen Beleg oder Hinweis (p=0,7636) auf eine Effektmodifikation.

Bei den schwerwiegenden Hypoglykämien konnten keine Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,6185) oder das Geschlecht (p=0,8692) gefunden werden. Subgruppenanalysen, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c (p=0,7327) und nach Anzahl vorheriger OAD (p=0,9386), ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Auch bei den nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien I (Blutglukosewert ≥54 mg/dL und ≤70 mg/dL) ergaben die Interaktionstests für Alter (p=0,9083), Geschlecht (p=0,3208), *Baseline* HbA1c (p=0,3615) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,4774) kein signifikantes Ergebnis.

Hinsichtlich der nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien II (Blutglukosewert <50 mg/dL) konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7572), das Geschlecht (p=0,9820) oder den *Baseline* HbA1c (p=0,7594) gefunden werden. Eine Subgruppenanalyse für nicht-schwerwiegende Hypoglykämien II (Blutglukosewert <50 mg/dL), stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Beleg auf eine

Effektmodifikation (p=0,0182). Da dies allerdings eine quantitative Interaktion ist und in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Linagliptin gezeigt werden konnte, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] 1 OAD: 0,03 [0,01;0,12], p<0,0001; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,08;0,72], p=0,0054).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,2454) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,8213) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,5391), ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Es konnte allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden (p=0,1996) werden. In der Gruppe der Männer liegt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linagliptin vor (RR [95%-KI]: 0,92 [0,88;0,97], p=0,0007), wohingegen in der Gruppe der Frauen die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Linagliptin und Glimepirid keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,91;1,02], p=0,1920).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich SUE konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,3166) gefunden werden. Allerdings ergab der Interaktionstest für das Geschlecht ein statistisch signifikantes Ergebnis (p=0,0322), was einem Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht entspricht. Das RR in der Gruppe der Männer lag bei 0,69 mit einem 95%-KI von [0,52;0,90] und p=0,0066, und bei den Frauen bei 1,08 mit einem 95%-KI von [0,79;1,49] und p=0,6137. D.h. mit Linagliptin konnte hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Glimepirid beobachtet werden, wohingegen die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Frauen bei beiden Therapien ähnlich waren.

Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,2178) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,4284), ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,4343) oder das Geschlecht (p=0,5465) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,5710) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,3966), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Hypersensitivitätsereignisse

Hinsichtlich Hypersensitivitätsereignissen konnten Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,1951) und das Geschlecht (p=0,1150) gefunden werden. Das RR [95%-KI] für die <65-jährigen liegt bei 2,97 [0,60;14,65] mit p=0,1597, bei den 65-74-jährigen bei 0,26 [0,03;2,30] mit p=0,1907 und bei den ≥75-jährigen bei 2,67 [0,11;63,17] mit p=0,5258. Das RR [95%-KI] für Männer liegt bei 0,61 [0,15;2,54] mit p=0,4947 und das für Frauen bei 4,84

[0,57;41,19] mit p=0,1093. Aufgrund der geringen Ereignisraten in allen beobachteten Subgruppen wirken sich diese Hinweise nicht auf das für die Gesamtpopulation getroffene Fazit aus. In keiner der betrachteten Alterskategorien und in keiner Geschlechter-Kategorie ergaben sich signifikante Unterschiede in den Ereignisraten zwischen den Behandlungen.

Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,7969) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,3361), ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Renale Ereignisse

Hinsichtlich renaler Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9908), das Geschlecht (p=0,6267) oder den *Baseline* HbA1c (p=0,2932) gefunden werden. Eine weitere Subgruppenanalyse, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,0908). Das RR [95%-KI] in der Gruppe 1 OAD liegt bei 0,20 [0,02;1,72] mit p=0,1029 und das RR [95%-KI] in der Gruppe ≥2 OAD liegt bei 2,95 [0,31;28,13] mit p=0,3237. Da allerdings in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden konnte und renale Ereignisse in der Studie in beiden Behandlungsarmen über beide Subgruppen hinweg nur sehr selten auftraten, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Hepatische Ereignisse

Hinsichtlich hepatischer Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,9940) oder das Geschlecht (p=0,2446) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, nach *Baseline* HbA1c (p=0,9132) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,4729), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Hinsichtlich unerwünschter kardialer Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,8728) gefunden werden. Es konnte allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden werden (p=0,1473). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,67 [0,44;1,01] mit p=0,0520 und bei den Frauen bei 1,08 [0,65;1,79] mit p=0,7656. Da der beobachtete Unterschied zugunsten von Linagliptin in der Subgruppe der Männer nicht statistisch signifikant ist und in der Subgruppe der Frauen die Rate kardialer Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war, ist der Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation nicht fazitrelevant für diesen Endpunkt.

Ein Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,1160). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% liegt bei 0,91 [0,64;1,29] mit p=0,5957 und in der Gruppe ≥8,5% bei 0,45 [0,20;1,01] mit p=0,0453. Das Ergebnis für die Gruppe ≥8,5% ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall basierend auf Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.

Eine weitere Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,4538).

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Hinsichtlich unerwünschter vaskulärer Ereignisse konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,5236) oder das Geschlecht (p=0,3267) gefunden werden. Weitere Subgruppenanalysen, bzgl. *Baseline* HbA1c (p=0,3275) und Anzahl vorheriger OAD (p=0,5785), ergaben ebenso keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Gewichtsveränderung

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung konnte kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter (p=0,7473), das Geschlecht (p=0,3473), den *Baseline* HbA1c (p=0,3817) oder die Anzahl vorheriger OAD (p=0,7151) gefunden werden.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der Subgruppenanalysen, bei welchen sich ein Beleg oder Hinweis auf eine potenzielle Effektmodifikation ergab, dargestellt.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen (nach Subgruppenvariablen sortiert)

Alter

Hypersensitivitätsereignisse

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypersensitivitätsereignisse, stratifiziert nach Alter

Alter	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
<65	525	6 (1,1)	520	2 (0,4)	2,97 [0,60;14,65] 0,1597[b]
65-74	216	1 (0,5)	224	4 (1,8)	0,26 [0,03;2,30] 0,1907[b]
≥75	35	1 (2,9)	31	0 (0,0)	2,67 [0,11;63,17] 0,5258[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1915
I^2					39,5%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter vor (p=0,1915). Das RR [95%-KI] für die <65-jährigen liegt bei 2,97 [0,60;14,65] mit p=0,1597, bei den 65-74-jährigen bei 0,26 [0,03;2,30] mit p=0,1907 und bei den ≥75-jährigen bei 2,67 [0,11;63,17] mit p=0,5258. Aufgrund der geringen Ereignisraten in allen beobachteten Subgruppen wirkt sich dieser Hinweis nicht auf das für die Gesamtpopulation getroffene Fazit aus. In keiner der

betrachteten Alterskategorien ergaben sich signifikante Unterschiede in den Ereignisraten zwischen den Behandlungen.

Geschlecht

HbA1c-Veränderung

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**Adj. MWD[a] [95%-KI][c]**
	N	**Adjustierter[a] Mittelwert (SD[b])**	**N**	**Adjustierter[a] Mittelwert (SD[b])**	
Männlich	454	-0,12 (0,85)	459	-0,40 (0,86)	0,27 [0,17;0,39]
Weiblich	310	-0,23 (0,88)	296	-0,31 (0,86)	0,08 [-0,06;0,22]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,0392
I^2 (zusätzlich berechnet)					79,5%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c, Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, *Baseline* Körpergewicht (kategorial), Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] SD = SE * $\sqrt{n}$
[c] zusätzlich berechnet

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung

Der Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht ist statistisch signifikant (p=0,0392). Diese Daten liefern somit einen Beleg für unterschiedliche Effekte von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen den Geschlecht-Subgruppen. Das primäre Ziel der Studie, eine Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid zur Schranke von 0,35% hinsichtlich der HbA1c-Senkung zu zeigen, wurde für die Gesamtpopulation erreicht. In der Subgruppe der Frauen konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bestätigt werden. Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid konnte in der Subgruppe der Männer nicht bestätigt werden, da aufgrund der geringen *Power* in der Subgruppenbetrachtung die Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0,35 knapp überschritten wurde (Adj. MWD [95%-KI]: Frauen: 0,08 [-0,06;0,22], Männer: 0,27 [0,17;0,39]).

Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalen MI, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Männlich	462	6 (1,3)	471	12 (2,5)	0,51 [0,19;1,35] 0,1655[b]

Geschlecht	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
Weiblich	314	2 (0,6)	304	0 (0,0)	4,84 [0,23;100,43] 0,2586[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1659
I^2					47,9%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Der anhand des Interaktionstest abgeleitete Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,1659) ist insofern vorsichtig zu interpretieren, als die Ereignisrate bei den Frauen sehr niedrig war (0,3%). Es gab insgesamt nur zwei Frauen, bei denen die Ereignisse auftraten, beide in der Linagliptin-Gruppe. Des Weiteren wurde in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet. Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,51 [0,19;1,35] mit p=0,1655 und bei den Frauen bei 4,84 [0,23;100,43] mit p=0,2586. Es ergibt sich somit keine fazitrelevante Änderung des Ergebnisses der Gesamtpopulation.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
Männlich	462	4 (0,9)	471	12 (2,5)	0,34 [0,11;1,05] 0,0479[b]
Weiblich	314	6 (1,9)	304	6 (2,0)	0,97 [0,32;2,97] 0,9549[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1961
I^2					40,2%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,1961). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,34 [0,11;1,05] mit p=0,0479 und bei den Frauen bei 0,97 [0,32;2,97] mit p=0,9549. Das Ergebnis für die Männer ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant

(asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Männlich	462	65 (14,1)	471	97 (20,6)	0,68 [0,51;0,91] 0,0085[b]
Weiblich	314	60 (19,1)	304	55 (18,1)	1,06 [0,76;1,47] 0,7456[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0509
I^2					73,8%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,0509). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,68 [0,51;0,91] mit p=0,0085 und bei den Frauen bei 1,06 [0,76;1,47] mit p=0,7456. Hier liegt also ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Gruppe der Männer vor. Während die männlichen Patienten der Linagliptin-Gruppe signifikant seltener stationär behandelt werden mussten als die der Glimepirid-Gruppe, konnte bei den Frauen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
Männlich	462	387 (83,8)	471	429 (91,1)	0,92 [0,88;0,97] 0,0007[b]
Weiblich	314	276 (87,9)	304	277 (91,1)	0,96 [0,91;1,02] 0,1920[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1996
I^2					39,2%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,1996). In der Gruppe der Männer liegt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linagliptin vor (RR [95%-KI]: 0,92 [0,88;0,97], p=0,0007), wohingegen in der Gruppe der Frauen die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Linagliptin und Glimepirid keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,91;1,02], p=0,1920).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
Männlich	462	70 (15,2)	471	104 (22,1)	0,69 [0,52;0,90] 0,0066[b]
Weiblich	314	65 (20,7)	304	58 (19,1)	1,08 [0,79;1,49] 0,6137[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0322
I^2					78,2%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Der Interaktionsterm Behandlung*Geschlecht ist statistisch signifikant (p=0,0322). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied des Behandlungseffektes von Linagliptin gegenüber

Glimepirid hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Geschlechts-Subgruppen. In der Gruppe der Männer liegt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linagliptin vor (RR [95%-KI]: 0,69 [0,52;0,90], p=0,0066), wohingegen in der Gruppe der Frauen die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Linagliptin und Glimepirid ähnlich waren (RR [95%-KI]: 1,08 [0,79;1,49], p=0,6137).

Hypersensitivitätsereignisse

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypersensitivitätsereignisse, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Männlich	462	3 (0,6)	471	5 (1,1)	0,61 [0,15;2,54] 0,4947[b]
Weiblich	314	5 (1,6)	304	1 (0,3)	4,84 [0,57;41,19] 0,1093[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1150
I^2					59,7%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,1150). Dabei ist allerdings kein Schätzer der beiden Subgruppen signifikant (RR [95%-KI] für Männer: 0,61 [0,15;2,54], p=0,4947; RR [95%-KI] für Frauen: 4,84 [0,57;41,19], p=0,1093). Aufgrund der geringen Ereignisrate wird der beobachtete Unterschied zwischen den Subgruppen als nicht fazitrelevant erachtet.

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte kardiale Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht

Geschlecht	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
Männlich	462	34 (7,4)	471	52 (11,0)	0,67 [0,44;1,01] 0,0520[b]
Weiblich	314	29 (9,2)	304	26 (8,6)	1,08 [0,65;1,79] 0,7656[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1473
I^2					52,4%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,1473). Das RR [95%-KI] für die Männer liegt bei 0,67 [0,44;1,01] mit p=0,0520 und bei den Frauen bei 1,08 [0,65;1,79] mit p=0,7656. Da der beobachtete Unterschied zugunsten von Linagliptin in der Subgruppe der Männer nicht statistisch signifikant ist und in der Subgruppe der Frauen ähnliche Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden, ist der Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation nicht fazitrelevant für diesen Endpunkt.

An dieser Stelle sei nochmals Bezug genommen auf die hinsichtlich des Zielparameters HbA1c-Veränderung beobachtete potentielle Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Der bezüglich der HbA1c-Veränderung beobachtete Unterschied des Effektes von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen Männern und Frauen hat keinen Effekt auf die Interpretation der Ergebnisse der Hypoglykämien. Der positive Effekt von Linagliptin ist konstant über die Geschlechter hinweg zu beobachten (nicht dargestellt, da keine signifikante Interaktion).

Baseline HbA1c

Gesamtmortalität

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität, stratifiziert nach „*Baseline* HbA1c“

HbA1c Kategorie	Linagliptin		Glimepirid		RR[a] [95%-KI][a], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
<8,5%	622	4 (0,6)	628	2 (0,3)	2,02 [0,37;10,98]

HbA1c Kategorie	Linagliptin N	Linagliptin n (%)	Glimepirid N	Glimepirid n (%)	RR[a] [95%-KI][a], p-Wert[a]
					0,4064[b]
≥8,5%	154	0 (0,0)	147	2 (1,4)	0,19 [0,01;3,94] 0,2298[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1828
I^2					43,7%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,1828). Aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen ist diese Interaktion nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] HbA1c <8,5%: 2,02 [0,37;10,98], p=4064; HbA1c ≥8,5%: 0,19 [0,01;3,94], p=0,2298).

Stabile Angina pectoris

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stabile Angina pectoris, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c

HbA1c Kategorie	Linagliptin N	Linagliptin n (%)	Glimepirid N	Glimepirid n (%)	RR [95%-KI], p-Wert[a]
<8,5%	622	10 (1,6)	628	7 (1,1)	1,44 [0,55;3,77] 0,4517[b]
≥8,5%	154	1 (0,6)	147	5 (3,4)	0,19 [0,02;1,61] 0,0877[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0904
I^2					65,1%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,0904). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% beträgt 1,44 [0,55;3,77] mit p=0,4517 und in der Gruppe ≥8,5% 0,19 [0,02;1,61] mit p=0,0877. Da hier in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht und in der Subgruppe der höheren *Baseline* HbA1c Ausprägung nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Hinweis auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c

HbA1c Kategorie	Linagliptin N	Linagliptin n (%)	Glimepirid N	Glimepirid n (%)	RR [95%-KI], p-Wert[a]
<8,5%	622	45 (7,2)	628	59 (9,4)	0,77 [0,53;1,12] 0,1668[b]
≥8,5%	154	5 (3,2)	147	15 (10,2)	0,32 [0,12;0,85] 0,0154[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1004
I^2					63,0%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,1004). In der Linagliptin-Gruppe waren vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse seltener als in der Glimepirid-Gruppe. In der Subgruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c ≥8,5% war dieser Effekt ausgeprägter und erreichte statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,85], p=0,0154), während in der Gruppe der Patienten, die bei *Baseline* einen HbA1c-Wert von <8,5% aufwiesen, kein Unterschied zwischen den Behandlungen besteht (RR [95%-KI]: 0,77 [0,53;1,12], p=0,1668).

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte kardiale Ereignisse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c

HbA1c Kategorie	Linagliptin N	Linagliptin n (%)	Glimepirid N	Glimepirid n (%)	RR [95%-KI], p-Wert[a]
<8,5%	622	55 (8,8)	628	61 (9,7)	0,91 [0,64;1,29] 0,5957[b]
≥8,5%	154	8 (5,2)	147	17 (11,6)	0,45 [0,20;1,01] 0,0453[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1160
I^2					59,6%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,1160). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% liegt bei 0,91 [0,64;1,29] mit p=0,5957 und in der Gruppe ≥8,5% bei 0,45 [0,20;1,01] mit p=0,0453. Das Ergebnis für die Gruppe ≥8,5% ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.

Anzahl vorheriger OAD

Stabile Angina pectoris

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stabile Angina pectoris, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD

Anzahl vorheriger OAD	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
1	545	10 (1,8)	548	6 (1,1)	1,68 [0,61;4,58] 0,3085[b]
≥2	231	1 (0,4)	227	6 (2,6)	0,16 [0,02;1,35] 0,0539[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0511
I^2					73,7%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen OAD vor (p=0,0511). Da allerdings auch hier in keiner der beiden Subgruppen (RR [95%-KI] 1 OAD: 1,68 [0,61;4,58], p=0,3085; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,16 [0,02;1,35], p=0,0539) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden kann und in der Subgruppe der Patienten, die mit mehr als einem OAD vorbehandelt wurden, nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Beleg auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD

Anzahl vorheriger OAD	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
1	545	8 (1,5)	548	10 (1,8)	0,80 [0,32;2,02] 0,6429[b]
≥2	231	2 (0,9)	227	8 (3,5)	0,25 [0,05;1,14] 0,0516[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1950
I^2					40,5%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen OAD vor (p=0,1950); RR [95%-KI] 1 OAD: 0,80 [0,32;2,02], p=0,6429; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,05;1,14], p=0,0516. Insgesamt traten in der Linagliptin-Gruppe weniger zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Zusammenfassend handelt es sich hier um eine quantitative Interaktion, und da die Effektschätzer in beiden Gruppen nicht signifikant sind, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD

Anzahl vorheriger OAD	Linagliptin		Glimepirid		RR [95%-KI], p-Wert[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
1	545	81 (14,9)	548	110 (20,1)	0,74 [0,57;0,96] 0,0233[b]
≥2	231	44 (19,0)	227	42 (18,5)	1,03 [0,70;1,51] 0,8812[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,1621
I^2					48,8%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen OAD vor (p=0,1621). Hier liegt somit ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorheriger OAD vor. In der Gruppe der Patienten, die mit mehr als einem Antidiabetikum vorbehandelt wurden, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 1,03 [0,70;1,51], p=0,8812). In der Subgruppe der Patienten mit nur einem vorherigen Antidiabetikum führte die Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid zu statistisch signifikant weniger stationären Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,57;0,96], p=0,0233).

Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II)

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend II), stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD

Anzahl vorheriger OAD	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
1	545	2 (0,4)	548	69 (12,6)	0,03 [0,01;0,12] <0,0001[b]
≥2	231	4 (1,7)	227	16 (7,0)	0,25 [0,08;0,72] 0,0054[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0182
I^2					82,1%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Der Interaktionsterm Behandlung*Anzahl vorheriger OAD ist statistisch signifikant (p=0,0182). Da dies allerdings eine rein quantitative Interaktion ist, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] 1 OAD: 0,03 [0,01;0,12], p<0,0001; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,08;0,72], p=0,0054).

Renale Ereignisse

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für renale Ereignisse, stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen OAD

Anzahl vorheriger OAD	**Linagliptin**		**Glimepirid**		**RR [95%-KI], p-Wert[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
1	545	1 (0,2)	548	5 (0,9)	0,20 [0,02;1,72] 0,1029[b]

Anzahl vorheriger OAD	Linagliptin N	Linagliptin n (%)	Glimepirid N	Glimepirid n (%)	RR [95%-KI], p-Wert[a]
≥2	231	3 (1,3)	227	1 (0,4)	2,95 [0,31;28,13] 0,3237[b]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung (Cochran Q-Test):					0,0908
I^2					65,0%

[a] aus Chi-Quadrat-Test, mit Stetigkeitskorrektur von 0,5.
[b] Linagliptin vs. Glimepirid

KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko

Hier liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen OAD vor (p=0,0908). Das RR [95%-KI] in der Gruppe 1 OAD liegt bei 0,20 [0,02;1,72] mit p=0,1029 und das RR [95%-KI] in der Gruppe ≥2 OAD liegt bei 2,95 [0,31;28,13] mit p=0,3237. Da allerdings in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden kann und renale Ereignisse in der Studie in beiden Behandlungsarmen über beide Subgruppen hinweg nur sehr selten auftraten, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für den primären Endpunkt, HbA1c, durchgeführte Subgruppenanalysen

Land

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Land

Land	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
Bulgarien	21	-0,44 (0,87)	18	-0,30 (0,89)	-0,15 [-0,69;0,41]
Dänemark	14	0,41 (0,90)	19	-0,43 (0,87)	0,83 [0,23;1,45]
Deutschland	252	-0,19 (0,95)	229	-0,48 (0,91)	0,28 [0,12;0,46]
Frankreich	73	-0,09 (0,85)	68	-0,70 (0,91)	0,62 [0,32;0,90]
Hong Kong	33	-0,04 (0,86)	39	0,02 (0,87)	-0,06 [-0,46;0,34]
Indien	51	-0,13 (0,86)	35	-0,63 (0,89)	0,49 [0,12;0,88]
Irland	8	-0,19 (0,88)	15	-0,05 (0,89)	-0,14 [-0,90;0,62]
Italien	14	0,13 (0,90)	14	-0,53 (0,90)	0,66 [-0,01;1,33]
Niederlande	17	0,31 (0,87)	23	-0,21 (0,86)	0,52 [-0,02;1,06]
Norwegen	11	-0,41 (0,90)	14	-0,42 (0,90)	0,01 [-0,70;0,72]
Polen	39	-0,38 (0,87)	25	-0,47 (0,90)	0,08 [-0,36;0,54]
Südafrika	27	-0,31 (0,88)	29	-0,39 (0,86)	0,08 [-0,38;0,54]
Schweden	21	-0,28 (0,87)	10	-0,45 (0,89)	0,17 [-0,50;0,84]
UK	61	-0,23 (0,86)	79	-0,31 (0,89)	0,08 [-0,21;0,37]

Land	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
Ungarn	54	-0,23 (0,88)	63	-0,22 (0,87)	-0,01 [-0,33;0,31]
USA	68	-0,08 (0,91)	75	0,04 (0,87)	-0,12 [-0,41;0,17]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,0117
I^2 (zusätzlich berechnet)					49,9%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c (kategorial), Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Der Interaktionsterm Behandlung*Land ist statistisch signifikant (p=0,0117). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Wirksamkeit von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen den beteiligten Ländern. Auf Basis dieser Studie kann das Land als Effektmodifikator angesehen werden. Da allerdings viele Länder nur sehr wenig Patienten rekrutierten, sollte das Ergebnis dieses Interaktionstest mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Region

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Region

Region	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
Europa	585	-0,18 (0,97)	577	-0,42 (0,96)	0,24 [0,13;0,35]
Asien	84	-0,09 (0,92)	74	-0,28 (0,86)	0,19 [-0,09;0,47]
Nordamerika (inklusive Neuseeland und Australien)	68	-0,08 (0,91)	75	0,04 (0,87)	-0,11 [-0,41;0,17]
Afrika	27	-0,31 (0,88)	29	-0,39 (0,86)	0,08 [-0,38;0,54]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,1419
I^2 (zusätzlich berechnet)					43,6%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c (kategorial), Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung

Es liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region vor (p=0,1419). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied im Effekt von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen den Subgruppen.

Rasse

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach Rasse

Rasse	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
Indianer/ Ureinwohner Alaskas	1	-0,27 (0,89)	1	2,66 (0,89)	-2,93 [-5,40;-0,46]
Asiatisch	94	-0,14 (0,87)	93	-0,28 (0,87)	0,14 [-0,11;0,39]
Schwarz/ Afro-Amerikanisch	19	-0,09 (0,87)	17	-0,05 (0,91)	-0,04 [-0,62;0,54]
Kaukasisch	649	-0,17 (1,02)	644	-0,38 (1,02)	0,21 [0,10;0,32]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,0667
I^2 (zusätzlich berechnet)					57,2%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c (kategorial), Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung

Es liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Rasse vor (p=0,0667). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied der Effekte von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen den Subgruppen. Die Heterogenität der Therapieeffekte wurde durch das Ergebnis der Indianer/ Ureinwohner Alaskas getrieben. In dieser Kategorie war in jedem Behandlungsarm jeweils nur ein Patient. Nach Ausschluss dieser Klasse zeigten sich konsistente Ergebnisse für die übrigen Kategorien (Heterogenitätstest: p=0,65, Daten nicht dargestellt).

Ethnische Gruppe

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach ethnischer Gruppe

Ethnische Gruppe	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
Hispanisch/Latino	20	0,11 (0,89)	19	0,33 (0,87)	-0,22 [-0,77;0,33]
Nicht	743	-0,17 (0,82)	735	-0,37 (0,81)	0,21 [0,12;0,28]

Ethnische Gruppe	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a] [95%-KI][b]
hispanisch/Latino					
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,1353
I^2 (zusätzlich berechnet)					53,9%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c (kategorial), Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung

Es liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe vor (p=0,1353). Die Interaktion ist quantitativer Natur im Kontext der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese. Für beide Subgruppen konnte die Nicht-Unterlegenheit zur Schwelle 0,35% gezeigt werden.

HOMA-IR

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA1c-Veränderung, stratifiziert nach HOMA-IR Wert

HOMA-IR	Linagliptin N	Linagliptin Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Glimepirid N	Glimepirid Adjustierter Mittelwert[a] (SD[b])	Adj. MWD[a], [95%-KI][b]
≤4,0	322	-0,17 (0,90)	307	-0,40 (0,88)	0,23 [0,09;0,37]
>4,0 - ≤5,5	101	-0,31 (0,90)	94	-0,30 (0,87)	-0,01 [-0,26;0,24]
>5,5 - ≤8,5	106	-0,15 (0,93)	126	-0,20 (0,90)	0,04 [-0,19;0,29]
>8,5	98	-0,06 (0,89)	95	-0,36 (0,88)	0,31 [0,05;0,55]
p-Wert für Test auf Interaktion zwischen Subgruppenvariable und Behandlung:					0,1746
I^2 (zusätzlich berechnet)					36,9%

[a] Modell schloss *Baseline* HbA1c (kategorial), Anzahl vorheriger OAD, Subgruppenvariable, Behandlung und einen Term für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable ein.
[b] zusätzlich berechnet (SD = SE * $\sqrt{n}$)

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI = Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, SD = Standardabweichung

Es liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch HOMA-IR vor (p=0,1746). Diese Daten zeigen somit einen Unterschied im Effekt von Linagliptin gegenüber Glimepirid zwischen den Subgruppen.

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.

Monotherapie

Aufgrund fehlender Daten können hier keine Ergebnisse zum Zusatznutzen in der Monotherapie dargestellt werden. Folgende Ergebnisse ergaben sich aus dem Vergleich mit Placebo zur Bewertung des medizinischen Nutzens.

Gesamtmortalität

Es verstarb nur ein Patient während der Studie, dessen Tod nicht in Zusammenhang mit der Behandlung gebracht wurde. Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,52 [0,06;36,87], p=0,7954).

Kardiale Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich stabiler Angina pectoris und instabiler Angina pectoris traten in keiner Behandlungsgruppe Ereignisse auf. Allerdings wurde jeweils ein Patient pro Behandlungsgruppe mit nicht-fatalem MI beobachtet (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190).

Bei den kombinierten Endpunkten wurde jeweils ein Patient pro Behandlungsgruppe mit einem Ereignis beobachtet (RR [95%-KI] jeweils: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190).

Zerebrale Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität wurde lediglich für den kombinierten Endpunkt aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall pro Behandlungsgruppe ein Ereignis beobachtet (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6190). Es traten keine weiteren Ereignisse hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität auf.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

In der Linagliptin-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung gering und mit der Rate in der Placebo-Gruppe vergleichbar (0% vs. 1,3%) (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,10], p=0,2743).

Hypoglykämien

Gesamt

Bezüglich der Hypoglykämierate ist die Linagliptin-Gruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (1,3% vs. 0%, RR [95%-KI]: 2,53 [0,12;52,11], p=0,5469). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien (gesamt).

Schwer/Schwerwiegend

In keiner Behandlungsgruppe traten schwerwiegende Hypoglykämien auf.

Nicht-schwerwiegend I

In keiner Behandlungsgruppe traten nicht-schwerwiegende Hypoglykämien (I) auf.

Nicht-schwerwiegend II

In keiner Behandlungsgruppe traten nicht-schwerwiegende Hypoglykämien (II) auf.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung festgestellt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 6,8 Punkte [SD 18,2], Placebo-Gruppe: 10,4 Punkte [SD 22,1]). Allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -3,60 [-9,8;2,6], p=0,2246).

HbA1c-Veränderung

In der Studie 1218.50 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin Monotherapie) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (adjustierte MWD [95%-KI] [Linagliptin - Placebo]: -0,60 [-0,88; -0,32], p<0,0001).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der Linagliptin-Gruppe auf Placebo-Niveau (40,4% vs. 48,7%). Unter 151 Studienteilnehmern in der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 61 unerwünschte Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe gab es unter 76 Studienteilnehmern 37 Patienten mit UEs. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 0,83 [0,61;1,12], p=0,2249).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt trat in beiden Gruppen jeweils bei einem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (0,7% Patienten in der Linagliptin-Gruppe vs. 1,3% Patienten in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,03;7,94], p=0,6256).

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Linagliptin-Gruppe brachen 3 (2%) Teilnehmer die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, in der Placebo-Gruppe keiner (0%). Die Rate an Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 3,55 [0,19;67,78], p=0,4004).

Besondere unerwünschte Ereignisse

In keiner Behandlungsgruppe wurden Hypersensitivitätsereignisse oder renale Ereignisse beobachtet. Lediglich ein hepatisches Ereignis trat in der Placebo-Gruppe auf. Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,10], p=0,2743).

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,09;10,93], p=0,9957).

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Linagliptin ist damit bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,07;3,50], p=0,4880).

Gewichtsveränderung

In beiden Behandlungsgruppen konnte eine Reduktion des Gewichts erreicht werden. Die adjustierte mittlere Gewichtsveränderung betrug in der Linagliptin-Gruppe -1,28 [SD 6,04] und in der Placebo-Gruppe -2,08 [SD 4,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte MWD [95%-KI]: 0,81 [−0,25;1,86], p=0,1323).

Zweifachtherapie

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen für die Zweifachtherapie zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Linagliptin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten. Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Linagliptin wird aus einer direkt vergleichenden, aktivkontrollierten RCT, welche Linagliptin der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüberstellt, abgeleitet. Dabei wurden Linagliptin bzw. der Sulfonylharnstoff Glimepirid im Rahmen einer Kombinationstherapie zusätzlich zu Metformin in konstanten Dosen über die Dauer der Studie verabreicht.

Ein möglicher Zusatznutzen wurde hier für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersucht: Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen jeglicher Ursache – Hospitalisierungen, Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend, nicht-schwerwiegend I & II), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Therapiezufriedenheit (DTSQ), HbA1c-Veränderung, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse), unerwünschte kardiale Ereignisse, unerwünschte vaskuläre Ereignisse und Gewichtsveränderung.

Gesamtmortalität

Nach 104 Wochen Behandlung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der Gesamtmortalität beobachtet werden (RR [95%-KI]: 1,0 [0,25;3,98], p=0,9985). Mit jeweils 4 Todesfällen wurden in beiden Behandlungsarmen nur wenige Todesfälle beobachtet.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Anzahl vorheriger OAD, ergaben keine unterschiedlichen Effekte in den jeweiligen Subgruppen. Es liegt allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch kategoriales *Baseline* HbA1c vor (p=0,1828). Aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen ist diese Interaktion allerdings nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] HbA1c <8,5%: 2,02 [0,37;10,98], p=4064; HbA1c ≥8,5%: 0,19 [0,01;3,94], p=0,2298).

Kardiale Morbidität und Mortalität

Unter kardialer Morbidität und Mortalität wurden mehrere Kriterien betrachtet. Zum einen waren dies kardiale Ereignisse (Patienten mit nicht-fatalem MI, Patienten mit stabiler Angina pectoris und Patienten mit instabiler Angina pectoris, welche eine Hospitalisierung mit sich zog), und zum anderen kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Patienten mit vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen, Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall oder instabiler Angina pectoris, Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall und Patienten mit kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem MI). Betrachtet wurden Ereignisse, die durch das CEC bestätigt wurden.

Bei den einzelnen kardialen Ereignissen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI] für nicht-fataler MI: 0,60 [0,22;1,64], p=0,3136; RR [95%-KI] für stabile Angina pectoris: 0,92 [0,41;2,06], p=0,8312; RR [95%-KI] für instabile Angina pectoris: 1,0 [0,20;4,93], p=0,9987). Bei den kombinierten Endpunkten konnte hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,95], p=0,0242) und dem Anteil an Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall oder instabiler Angina pectoris (kombinierter Endpunkt, RR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,91], p=0,0213) ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden. Lediglich hinsichtlich des Anteils an Patienten mit kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem MI (kombinierter Endpunkt) konnte unter den hier betrachteten kombinierten Endpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 0,67 [0,27;1,62], p=0,3664). Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungen ebenfalls statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,48 [0,23;0,97], p=0,0371) zugunsten von Linagliptin.

Es wurden für jeden Endpunkt Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse für vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c (p=0,1004), ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. In der Linagliptin-Gruppe waren vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse stets seltener als in der Glimepirid-Gruppe. In der Subgruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c ≥8,5% war dieser Effekt ausgeprägter und erreichte statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,85], p=0,0154). In der Gruppe der Patienten, die bei *Baseline* einen HbA1c-Wert von <8,5% aufwiesen, war die Ereignisrate unter Linagliptin ebenfalls geringer, aber nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,77 [0,53;1,12], p=0,1668).

Des Weiteren konnte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht bei dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI gefunden werden (RR [95%-KI] für Männer: 0,51 [0,19;1,35], p=0,1655; RR [95%-KI] für Frauen: 4,84 [0,23;100,43], p=0,2586; Interaktionstest: p=0,1659). Aufgrund der sehr geringen Ereignisraten in der Subgruppe der Frauen (0,3%, insgesamt 2 Ereignisse) und dadurch dass in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden konnte, ergibt sich allerdings keine fazitrelevante Einschränkung für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI.

Für stabile Angina pectoris wurden zwei Interaktionen gefunden. Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,0904). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% beträgt 1,44 [0,55;3,77] mit p=0,4517 und in der Gruppe ≥8,5% 0,19 [0,02;1,61] mit p=0,0877. Da hier in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht und in der Subgruppe der höheren *Baseline* HbA1c-Ausprägung nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Hinweis auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant. Die Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,0511). Da allerdings auch hier in keiner der beiden Subgruppen (RR [95%-KI] 1 OAD: 1,68 [0,61;4,58], p=0,3085; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,16 [0,02;1,35], p=0,0539) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden kann und in der Subgruppe der Patienten die mit mehr als einem OAD vorbehandelt wurden nur sehr niedrige Ereignisraten vorlagen, ist dieser Hinweis auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Zerebrale Morbidität und Mortalität

Unter zerebraler Morbidität und Mortalität wurden mehrere Kriterien betrachtet. Zum einen waren dies zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse (Patienten mit TIA, Patienten mit nicht-fatalem Schlaganfall und Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen), zum anderen kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem Schlaganfall

und Patienten mit nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall). Betrachtet wurden Ereignisse, die durch das CEC bestätigt wurden.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit TIA sowie hinsichtlich des Anteils an Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (RR [95%-KI] für TIA: 0,2 [0,02;1,71], p=0,1015; RR [95%-KI] für zerebrovaskuläre Ereignisse: 0,55 [0,26;1,19], p=0,1262).

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Linagliptin gegenüber Glimepirid zeigte sich in einer geringeren Rate nicht-fataler Schlaganfälle (RR [95%-KI]: 0,27 [0,08;0,97], p=0,0315). Auch das Risiko hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall war unter Linagliptin gegenüber Glimepirid signifikant reduziert (RR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,93], p=0,0267).

Ein Trend hinsichtlich Risikoreduktion durch Linagliptin war für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem Schlaganfall zu beobachten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen verfehlte jedoch die statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 0,38 [0,14;1,07], p=0,0575).

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, wurden für jedes Ereignis durchgeführt. Hier konnte für zerebrovaskuläre Ereignisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden werden (RR [95%-KI] für Männer: 0,34 [0,11;1,05], p=0,0479; RR [95%-KI] für Frauen: 0,97 [0,32;2,97], p=0,9549; Interaktionstest: 0,1961). Das Ergebnis für die Männer ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen. Eine Subgruppenanalyse, nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (RR [95%-KI] 1 OAD: 0,80 [0,32;2,02], p=0,6429; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,05;1,14], p=0,0516; Interaktionstest: p=0,1950). Insgesamt traten in der Linagliptin-Gruppe weniger zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Zusammenfassend handelt es sich hier um eine quantitative Interaktion. Da die Effektschätzer in beiden Gruppen nicht signifikant sind, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Hinsichtlich dem Anteil an Patienten, die aufgrund jeglicher Ursache stationär behandelt werden mussten, konnte trotz deutlich geringerer Ereignisrate in der Linagliptin-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden (RR [95%-KI]: 0,82 [0,66; 1,02], p=0,0716; siehe Tabelle 4-48).

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, ergaben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht

(p=0,0509). In der Subgruppe der Männer konnte ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 0,68 [0,51;0,91], p=0,0085) von Linagliptin gegenüber Glimepirid gefunden werden, während in der Gruppe der Frauen kein Unterschied (RR [95%-KI]: 1,06 [0,76;1,47], p=0,7456) zwischen den beiden Behandlungen gefunden werden konnte. Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,1621). In der Gruppe der Patienten, die mit mehr als einem Antidiabetikum vorbehandelt wurden, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (RR [95%-KI]: 1,03 [0,70;1,51], p=0,8812). In der Subgruppe der Patienten mit nur einem vorherigen Antidiabetikum führte die Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid zu statistisch signifikant weniger stationären Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,57;0,96], p=0,0233).

Weitere Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Hypoglykämien

Gesamt

Die Gesamtzahl an Hypoglykämien, unabhängig von der Zuordnung zu einer der vier prädefinierten Kategorien, unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungen statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,21 [0,16;0,27], p<0,0001). Eine Darstellung der Hypoglykämie-Raten für vier Gruppen mit unterschiedlich stark ausgeprägter HbA1c-Senkung zu Woche 104 zeigte keinen Zusammenhang der Hypoglykämie-Rate mit der HbA1c-Senkung innerhalb des Linagliptin- bzw. Glimepirid-Arms.

Es wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD durchgeführt. Es konnten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikation gefunden werden.

Schwer/Schwerwiegend

Schwerwiegende Hypoglykämien, welche Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen erfordern, traten in der Linagliptin-Gruppe statistisch signifikant seltener auf als in der Glimepirid-Gruppe (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,64], p=0,0022).

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c (gemäß Stratifizierungsvariable) und Anzahl vorheriger OAD ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nicht-schwerwiegend I

Nicht-schwerwiegende, symptomatische Hypoglykämien, die durch einen Blutzucker-Wert ≥54 und ≤70 mg/dL charakterisiert sind, traten statistisch signifikant seltener in der Linagliptin-Gruppe verglichen mit der Glimepirid-Gruppe auf. Das RR [95%-KI] ergibt sich hier zu 0,11 [0,07;0,18] mit einem p<0,0001.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nicht-schwerwiegend II

Nicht-schwerwiegende, symptomatische Hypoglykämien, die durch einen Blutzucker-Wert <54 mg/dL charakterisiert sind, traten statistisch signifikant seltener in der Linagliptin-Gruppe als in der Glimepirid-Gruppe auf. Das RR [95%-KI] ergibt sich hier zu 0,07 [0,03;0,16] mit einem p<0,0001.

Es wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation (p=0,0182). Da dies allerdings eine rein quantitative Interaktion ist und in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Linagliptin gezeigt werden konnte, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant (RR [95%-KI] 1 OAD: 0,03 [0,01;0,12], p<0,0001; RR [95%-KI] ≥2 OAD: 0,25 [0,08;0,72], p=0,0054).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

Bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität, erfasst mittels des EQ-5D, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen gefunden werden. Dies gilt sowohl für die Ergebnisse zu Woche 52 sowie für die finalen Ergebnisse zu Woche 104 (MWD [95%-KI] Woche 52: 0,70 [-1,2; 2,6], p=0,4723; MWD [95%-KI]: 1,20 [-0,9; 3,3], p=0,2587).

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Therapiezufriedenheit (DTSQ)

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit, gemessen anhand des DTSQ, wurde kein Effektschätzer der durchschnittlichen Veränderung ermittelt. Anhand der *Baseline*-Werte und der Werte zu Woche 52 und Woche 104 kann aber allerdings eine Unterschiedlichkeit der Verbesserung zwischen den beiden Behandlungen abgeschätzt werden. Bei *Baseline* betrug das *Score*-Ergebnis in den beiden Behandlungen jeweils 31,0 Punkte mit einer Standardabweichung (SD) von 5,2. Bis Woche 52 konnte sich die Linagliptin-Gruppe auf insgesamt 32,7 (SD: 4,2) und die Glimepirid-Gruppe auf insgesamt 32,9 (SD: 3,9) Punkte verbessern, womit die beiden Behandlungen im Zeitraum bis Woche 52 vergleichbar hinsichtlich der durchschnittlichen Verbesserung der Therapiezufriedenheit sind. Im Zeitraum bis Woche 104 verbesserte sich die Linagliptin-Gruppe durchschnittlich auf 33,1 (SD: 3,9) und die Glimepirid-Gruppe auf 32,9 (SD: 4,2). Somit konnte auch nach 104 Wochen kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

HbA1c-Veränderung

Hinsichtlich der Senkung des HbA1c (in %) konnte sowohl im Zeitraum bis Woche 52 und im Zeitraum bis Woche 104 die Nicht-Unterlegenheit (zur 0,35%-Grenze) von Linagliptin zu

Glimepirid gezeigt werden (Adj. MWD [95%-KI] Woche 52 FAS LOCF: 0,22 [0,14;0,30], p [Nicht-Unterlegenheit] = 0,0005; Adj. MWD [95%-KI] Woche 104 FAS LOCF: 0,20 [0,11;0,29], p [Nicht-Unterlegenheit]= 0,0004). Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des PPS zeigt die Robustheit der Ergebnisse. Lediglich die Sensitivitätsanalyse an Woche 104 unter Verwendung des PPS konnte keine Nicht-Unterlegenheit (zur 0,35%-Grenze) von Linagliptin zu Glimepirid zeigen (Adj. MWD [95%-KI] Woche 104 PPS LOCF: 0,28 [0,18;0,39], p [Nicht-Unterlegenheit] = 0,1043).

Es wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach u.a. Alter, Geschlecht, Land, Rasse, BMI, Diabetesdauer und *Baseline* HbA1c-Wert durchgeführt. Es wurde jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Land (Interaktionstest: p=0,0117) und durch das Geschlecht gefunden (Adj. MWD. [95%-KI] Männer: 0,27 [0,17;0,39]; Adj. MWD [95%-KI] Frauen: 0,08 [-0,06;0,22]; Interaktionstest: p=0,0392). Da allerdings viele Länder nur wenig Patienten rekrutierten, sollte das Ergebnis des Interaktionstests für die Subgruppenvariable „Land“ mit großer Vorsicht interpretiert werden. Des Weiteren konnte für die Subgruppenvariablen Rasse (p=0,0667), Ethnische Gruppe (p=0,1353), Region (p=0,1419) und HOMA-IR (p=0,1746) jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation gefunden werden.

Die Ergebnisse der Subgruppen hinsichtlich der Rasse waren für Indianer/ Ureinwohner Alaskas: Adj. MWD [95%-KI]: -2,93 [-5,40;-0,46]; Asiatisch: Adj. MWD [95%-KI]: 0,14 [-0,11;0,39]; Schwarz/ Afro-Amerikanisch: Adj. MWD [95%-KI]: -0,04 [-0,62;0,54]; Kaukasisch: Adj. MWD [95%-KI]: 0,21 [0,10;0,32]). Die Heterogenität dieser Rassen-Subgruppen wurde allerdings von der Gruppe der Indianer/ Ureinwohner Alaskas getrieben, in welcher sich pro Behandlungsarm nur je ein Patient befand. Unter Ausschluss dieser Subgruppe ergeben sich konsistente Ergebnisse der Subgruppen (Interaktionstest: p=0,65; Daten nicht dargestellt). Somit ergibt sich hier keine Änderung des Fazits zur Gesamtpopulation.

Hinsichtlich der ethnischen Gruppe wurde in der Subgruppe „Hispanisch/Latino“ eine adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -0,22 [-0,77;0,33] berechnet und in der Subgruppe „Nicht hispanisch/Latino“ eine adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] von 0,21 [0,12;0,28]. Die Interaktion ist quantitativer Natur im Kontext der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese. Für beide Subgruppen konnte die Nicht-Unterlegenheit zur Schwelle 0,35% gezeigt werden. Somit ergibt sich hier keine Änderung des Fazits zur Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Region, wurden folgende Schätzer errechnet: Europa: Adj. MWD [95%-KI]: 0,24 [0,13;0,35]; Asien: Adj. MWD [95%-KI]: 0,19 [-0,09;0,47]; Nordamerika (inklusive Neuseeland und Australien): Adj. MWD [95%-KI]: -0,11 [-0,41;0,17]; Afrika: Adj. MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,38;0,54]).
Die Subgruppenanalyse, stratifiziert nach HOMA-IR, ergab für die einzelnen Kategorien folgende Schätzer: ≤4,0: Adj. MWD [95%-KI]: 0,23 [0,09;0,37]; >4,0 - ≤5,5: Adj. MWD [95%-KI]: -0,01 [-0,26;0,24]; >5,5 - ≤8,5: Adj. MWD [95%-KI]: 0,04 [-0,19;0,29]; >8,5: Adj. MWD [95%-KI]: 0,31 [0,05;0,55].

In der Originalstudie wurden wegen der Vielzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen und der damit verbundenen Problematik des multiplen Testens Interaktionstests auf dem Niveau 0,1 durchgeführt. Daher wurde im Studienbericht die Mehrzahl der untersuchten Interaktionen als nicht signifikant eingestuft.

Zusammenfassend ergeben sich daraus allerdings keine Änderungen des für die Gesamtpopulation getroffenen Fazits.

Weitere Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Insgesamt wurden im Linagliptin-Arm 663 (85,4%) und im Glimepirid-Arm 706 (91,1%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen während des Behandlungszeitraums beobachtet. Das RR [95%-KI] von 0,94 [0,90;0,97] zeigt, dass unerwünschte Ereignisse unter Linagliptin statistisch signifikant seltener auftraten als unter Glimepirid (p=0,0005).

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es konnte allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gefunden (p=0,1996) werden. In der Gruppe der Männer liegt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linagliptin vor (RR [95%-KI]: 0,92 [0,88;0,97], p=0,0007), wohingegen in der Gruppe der Frauen die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Linagliptin und Glimepirid keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,91;1,02], p=0,1920).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte nur knapp kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden. Das RR [95%-KI] ergibt sich hier zu 0,83 [0,68;1,02] mit einem p=0,0793.

Subgruppenanalysen wurden, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, durchgeführt. Dabei ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (RR [95%-KI] für Männer: 0,69 [0,52;0,90], p=0,0066; RR [95%-KI] für Frauen: 1,08 [0,79;1,49], p=0,6137; Interaktionstest: p=0,0322). Während in der Gruppe der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vorliegt, konnte in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid beobachtet werden.

Weitere Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

60 (7,7%) Patienten der Linagliptin-Gruppe und 85 (11,0%) Patienten der Glimepirid-Gruppe brachen aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie frühzeitig ab. Das RR [95%-KI] ist hier 0,70 [0,51;0,97] mit einem p=0,0286, womit eine statistische Signifikanz dieses Unterschieds zugunsten von Linagliptin gezeigt werden kann.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, ergaben keinen Beleg oder Hinweis eine Effektmodifikation.

Besondere unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich besonderer unerwünschter Ereignisse (Hypersensitivität, renale und hepatische Ereignisse) konnte in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden (RR [95%-KI] Hypersensitivität: 1,33 [0,46;3,82], p=0,5930; RR [95%-KI] renale Ereignisse: 0,67 [0,19;2,35], p=0,5244; RR [95%-KI] hepatische Ereignisse: 1,10 [0,47;2,57], p=0,8284).

Subgruppenanalysen wurden für jedes Ereignis, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, durchgeführt. Bei den Hypersensitivitätsereignissen konnte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,1915) und das Geschlecht (p=0,1150) gefunden werden. Das RR [95%-KI] für die <65-jährigen liegt bei 2,97 [0,60;14,65] mit p=0,1597, bei den 65-74-jährigen bei 0,26 [0,03;2,30] mit p=0,1907 und bei den ≥75-jährigen bei 2,67 [0,11;63,17] mit p=0,5258. Das RR [95%-KI] für Männer liegt bei 0,61 [0,15;2,54] mit p=0,4947, und das für Frauen bei 4,84 [0,57;41,19] mit p=0,1093. Aufgrund der geringen Ereignisraten in allen beobachteten Subgruppen wirken sich diese Hinweise nicht auf das für die Gesamtpopulation getroffene Fazit aus. In keiner der betrachteten Alterskategorien und in keiner Geschlechter-Kategorie ergaben sich signifikante Unterschiede in den Ereignisraten zwischen den Behandlungen. Für renale Ereignisse, stratifiziert nach Anzahl vorheriger OAD, konnte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation gefunden werden (p=0,0908). Das RR [95%-KI] in der Gruppe 1 OAD liegt bei 0,20 [0,02;1,72] mit p=0,1029 und das RR [95%-KI] in der Gruppe ≥2 OAD liegt bei 2,95 [0,31;28,13] mit p=0,3237. Da allerdings in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden kann und renale Ereignisse in der Studie in beiden Behandlungsarmen über beide Subgruppen hinweg nur sehr selten auftraten, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Mit 63 (8,1%) Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 78 (10,1%) Patienten in der Glimepirid-Gruppe, bei welchen kardiale Ereignisse beobachtet wurden, kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden (RR [95%-KI]: 0,81 [0,59;1,11], p=0,1826).

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, ergaben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (RR [95%-KI] für Männer: 0,67 [0,44;1,01], p=0,0520; RR [95%-KI] für Frauen: 1,08 [0,65;1,79], p=0,7656; Interaktionstest: p=0,1473). Da der beobachtete Unterschied zugunsten von Linagliptin in der Subgruppe der Männer nicht statistisch signifikant ist und in der Subgruppe der Frauen ähnliche Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden, ist der Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation nicht fazitrelevant für diesen Endpunkt. Ein Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline* HbA1c, ergab einen Hinweis

auf eine Effektmodifikation (p=0,1160). Das RR [95%-KI] in der Gruppe <8,5% liegt bei 0,91 [0,64;1,29] mit p=0,5957 und in der Gruppe ≥8,5% bei 0,45 [0,20;1,01] mit p=0,0453. Das Ergebnis für die Gruppe ≥8,5% ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.

Weitere Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation konnten nicht gefunden werden.

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

In der Linagliptin-Gruppe wurden insgesamt 89 (11,5%) und in der Glimepirid-Gruppe 110 (14,2%) Patienten mit unerwünschten vaskulären Ereignissen beobachtet. Mit einem RR [95%-KI] von 0,81 [0,62;1,05] mit p=0,1087 ist der Vorteil von Linagliptin allerdings nicht statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD, ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf Effektmodifikation.

Gewichtsveränderung

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung konnte sowohl zu Woche 52 als auch zu Woche 104 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Linagliptin festgestellt werden. Zu Woche 52 wird eine adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -2,50 kg [-2,87;-2,13] berechnet (p<0,0001) und zu Woche 104 beträgt die adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] -2,68 kg [-3,11;-2,25] (p<0,0001). Hedges‘ g ergibt sich an Woche 104 (FAS LOCF) zu -0,63 [-0,73;-0,52]. Die Robustheit dieser Ergebnisse wurde durch eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des PPS LOCF bestätigt.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, *Baseline* HbA1c und Anzahl vorheriger OAD ergaben keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Dreifachtherapie

Aufgrund fehlender Daten können hier keine Ergebnisse zum Zusatznutzen in der Dreifachtherapie dargestellt werden. Folgende Ergebnisse ergaben sich aus dem Vergleich mit Placebo zur Bewertung des medizinischen Nutzens.

Gesamtmortalität

Weder in der Linagliptin-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe trat ein Todesfall auf (RR [95%-KI]: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630).

Kardiale Morbidität und Mortalität

Insgesamt konnten nur wenige Ereignisse hinsichtlich kardialer Morbidität und Mortalität beobachtet werden. Dabei konnte in keinem Fall ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (RR [95%-KI]: nicht-fataler MI: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994; stabile Angina pectoris:

0,33 [0,05;2,35], p=0,2455; instabile Angina pectoris (mit Hospitalisierung): 0,11 [0,00;2,72], p=0,1019; vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse: 0,83 [0,33;2,12], p=0,6967; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris: 0,33 [0,02;5,29], p=0,4120; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

Zerebrale Morbidität und Mortalität

Es konnten insgesamt nur sehr wenige Ereignisse hinsichtlich zerebraler Morbidität und Mortalität beobachtet werden. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden (RR [95%-KI]: TIA: 0,11 [0,00;2,72], p=0,1019; nicht-fataler Schlaganfall: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630; zerebrovaskuläre Ereignisse: 0,22 [0,04;1,32], p=0,0692; kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem Schlaganfall: 0,33 [0,01;16,74], p=0,5630; kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

Der Anteil der Patienten mit einer Hospitalisierung war vergleichbar in den beiden Gruppen (Linagliptin-Gruppe: 2,9%; Placebo-Gruppe: 1,9%, RR [95%-KI]: 0,85 [0,40;1,81], p=0,6712). Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hypoglykämien

Gesamt

Die Hypoglykämierate war in der Linagliptin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (23,7% vs. 16,0%; RR [95%-KI]: 1,49 [1,10;4,19], p=0,0106).

Schwer/Schwerwiegend

Die Rate an schwerwiegenden Hypoglykämien war in der mit Linagliptin behandelten Gruppe numerisch geringer als in der Placebo-Gruppe (0,6% vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,83 [0,16;4,25], p=0,8233), jedoch lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Linagliptin-Gruppe konnte der HbA1c-Wert signifikant stärker reduziert werden.

Nicht-schwerwiegend I

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (I) ist in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe (9,6% vs. 5,7%, RR [95%-KI]: 1,68 [0,98;6,28], p=0,0571), wobei keine statistische Signifikanz besteht.

Nicht-schwerwiegend II

Die Rate an nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (II) ist in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe (6,4% vs. 3,8%, RR [95%-KI]: 1,69 [0,87;3,29], p=0,1196), wobei keine statistische Signifikanz besteht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

Im Hinblick auf die Lebensqualität (EQ-5D mittels VAS) konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung festgestellt werden (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: Linagliptin-Gruppe: 4,6 Punkte [SD 16,0], Placebo-Gruppe: 3,5 Punkte [SD 14,8]). Allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MWD [95%-KI]: 1,10 [-1,0;3,2], p=0,3332).

Therapiezufriedenheit (DTSQ)

Die Therapiezufriedenheit konnte in beiden Gruppen erhöht werden. Dabei stieg die Therapiezufriedenheit im Mittel in der Linagliptin-Gruppe (Mittelwert 0,7 Punkte [SD 4,9]) etwas mehr an als in der Placebo-Gruppe (Mittelwert 0,4 Punkte [SD 4,7]). Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,4;1,0], p=0,3943).

HbA1c-Veränderung

In der Studie 1218.18 wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe (Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) statistisch signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe (Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff; adjustierte MWD [95%-KI] [Linagliptin – Placebo]: -0,62 [-0,73;-0,50], p<0,0001).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in der Linagliptin-Gruppe numerisch höher als in der Placebo-Gruppe, bedingt durch die höhere Hypoglykämierate. In der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 525 (66,3%) und in der Placebo-Gruppe – bei insgesamt 157 (59,7%) Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,11 [0,99;1,24], p=0,0645).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei 3,2% Patienten (n= 25) in der Linagliptin-Gruppe bzw. 3,8% Patienten in der Placebo-Gruppe (n=10) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die Inzidenz von SUEs unter Linagliptin ist damit vergleichbar zu der unter Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,83 [0,40;1,71], p=0,6124).

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Abbruchraten waren in den beiden Studienarmen gering. In der Linagliptin-Gruppe waren es 23 (2,9%) und in der Kontrollgruppe 5 (1,9%) Studienteilnehmer. Die Rate an

Therapieabbrüchen wegen UEs ist vergleichbar. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,53 [0,59;3,98], p=0,3856).

Besondere unerwünschte Ereignisse

In der Linagliptin-Gruppe wurden 11 (1,4%) und in der Placebo-Gruppe ein (0,4%) Hypersensitivitätsereignis beobachtet. Allerdings besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 3,65 [0,47;28,16], p=0,2138).

Insgesamt wurde nur ein renales Ereignis beobachtet (Linagliptin: 1 [0,1%], Placebo: 0 [0,0%]). Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,04;24,44], p=0,9994).

In der Linagliptin-Gruppe wurden 3 (0,04%) und in der Placebo-Gruppe kein hepatisches Ereignis beobachtet. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 2,33 [0,12;44,97], p=0,5753.)

Unerwünschte kardiale Ereignisse

Unerwünschte kardiale Ereignisse traten in der Linagliptin-Gruppe bei 20 Patienten (2,5%), in der Placebo-Gruppe bei fünf Patienten (1,9%) auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,33 [0,50;3,50], p=0,5662).

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten bei 34 Patienten (4,3%) in der Linagliptin- und bei 6 Patienten (2,3%) in der Placebo-Gruppe auf. Linagliptin ist bezüglich des Auftretens unerwünschter vaskulärer Ereignisse vergleichbar mit Placebo. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,88 [0,80;4,43], p=0,1480).

Gewichtsveränderung

Im Mittel veränderte sich das Gewicht in der Linagliptin-Gruppe um 0,3 kg [SD 2,4] und in der Placebo-Gruppe um -0,1 kg [SD 2,5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (adjustierte MWD [95%-KI]: 0,33 [-0,04;0,69], p=0,0803).

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

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 4-146: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend				

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.

Die Angabe zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers entfällt, da weder Produkte aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe noch Humaninsulin von Boehringer Ingelheim hergestellt werden.

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 4-147: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

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

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Monotherapie

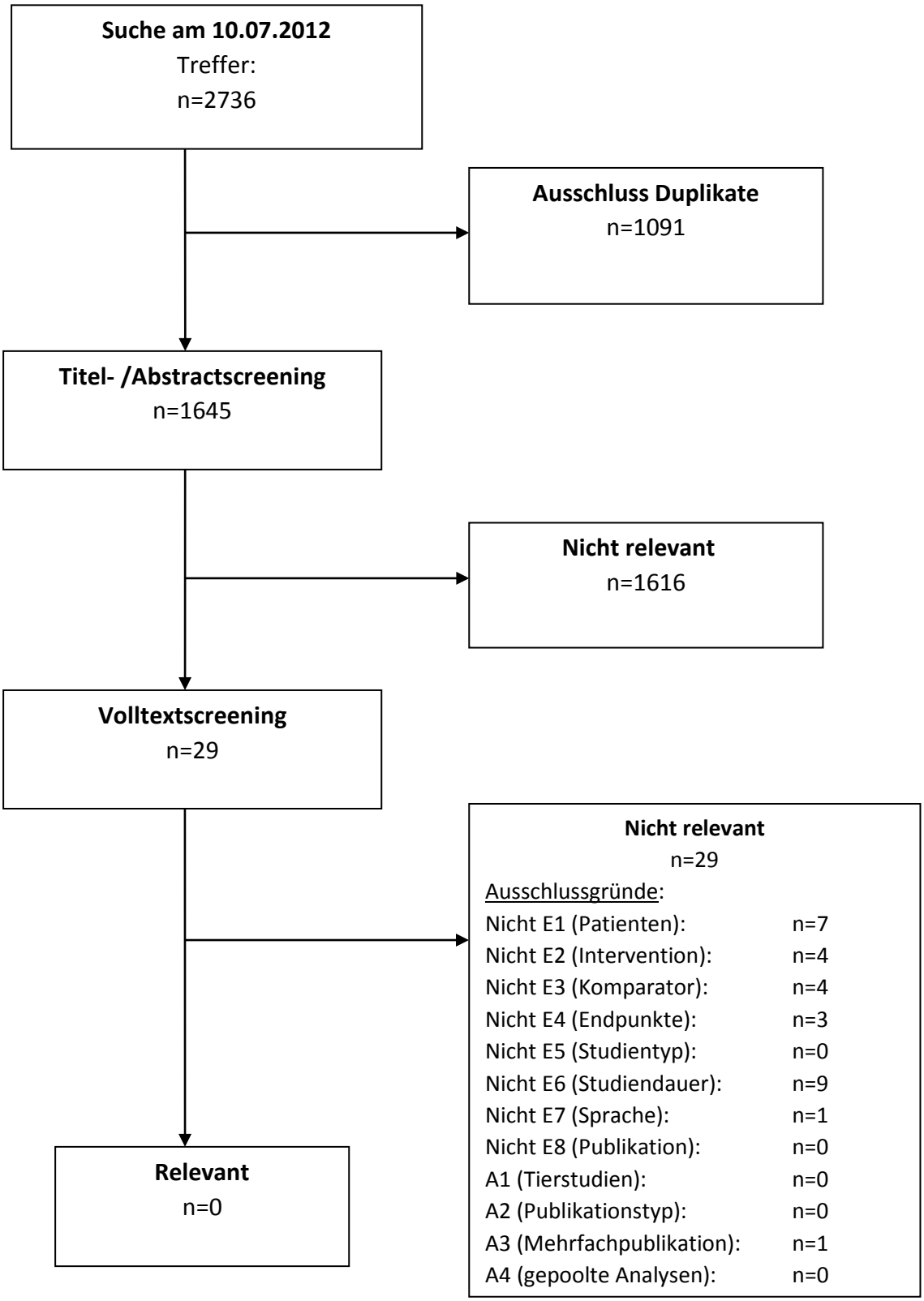


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem laut G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellenden Arzneimittel (Sulfonylharnstoff)

Ein indirekter Vergleich für die Monotherapie war aufgrund fehlender bzw. nicht vergleichbarer Studien für Sulfonylharnstoffe nicht möglich. Das entsprechende Recherche-Vorgehen ist in Abbildung 3 dargelegt.

Die Suche ergab insgesamt 2736 Treffer. 1091 Duplikate wurden anschließend ausgeschlossen und es verblieben 1645 Publikationen welche anhand von Informationen aus dem Titel und dem Abstract gescreent wurden. Insgesamt wurden 1616 nicht relevante Publikationen ausgeschlossen.

Die 29 Studien, die als mögliche Kandidaten für einen indirekten Vergleich in Betracht gezogen wurden, wurden auf ihre Relevanz anhand der Selektionskriterien aus Abschnitt 4.2.2 überprüft. Die Überprüfung zeigte, dass alle Studien aufgrund nicht erfüllter Einschluss- oder erfüllter Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten (s. Abbildung 3 und Ausschlussgründe in Anhang 4-C).

Somit verblieb keine Studie, die einen indirekten Vergleich hinsichtlich der relevanten Fragestellung ermöglichte.

Zweifachkombination

Da eine direkt vergleichende Studie zur Nutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie vorlag, wurde keine bibliographische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien für indirekte Vergleiche in dieser Therapiesituation durchgeführt.

Dreifachtherapie

Für die Dreifachtherapie mit Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Metformin und Humaninsulin liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Um einen direkten Vergleich zur Darstellung des Zusatznutzens in der Dreifachtherapie durchführen zu können, wäre eine Studie wie im rechten Teil in Abbildung 4 dargestellt notwendig gewesen, die einen Interventionsarm SH + Linagliptin mit Metformin-Hintergrundtherapie mit einem Interventionsarm Insulin mit Metformin-Hintergrundtherapie verglichen hätte.

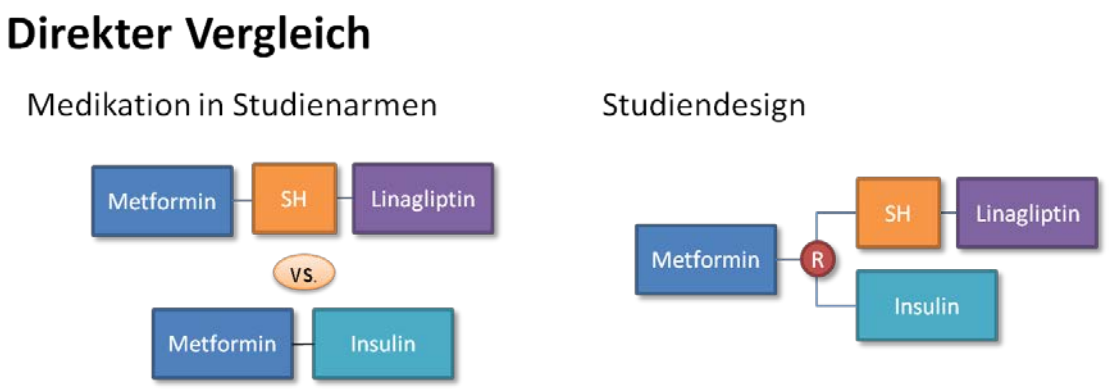


Abbildung 4: Darstellung des Studiendesigns für einen direkten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin Therapie. R = Randomisierung, SH = Sulfonylharnstoff

Für einen indirekten Vergleich zwischen der Dreifachtherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff und Linagliptin und der dualen Kombinationstherapie mit Metformin und Humaninsulin wäre eine Studie nach dem in Abbildung 5 rechts oben („Studiendesign“) dargestellten Design erforderlich.

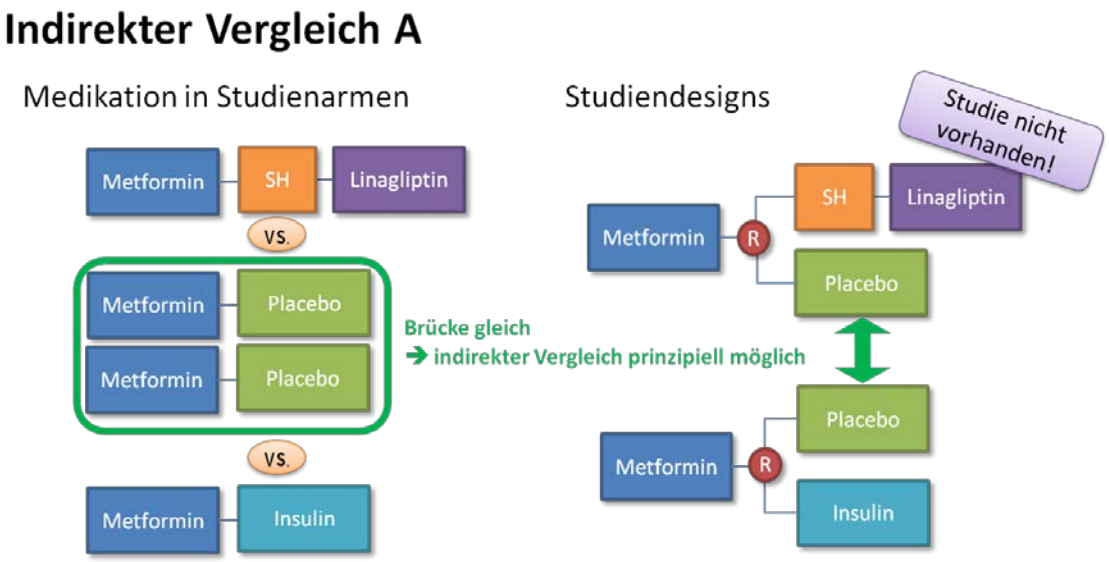


Abbildung 5: Darstellung notwendiger Studiendesigns für einen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin -Therapie über eine Placebo-Brücke. SH=Sulfonylharnstoff, R = Randomisierung

Die grün umrandeten Medikationen in den Studienarmen in Abbildung 5 links wären vergleichbar und hätten eine wichtige Grundvoraussetzung für den indirekten Vergleich gegeben. Allerdings ist die dafür notwendige Vergleichsstudie nicht vorhanden und entspräche auch nicht der zugelassenen Indikation für die Dreifachtherapie.

In der Dreifachtherapie kann Linagliptin, gemäß Zulassung und Leitlinien, in Ergänzung zu Metformin und Sulfonylharnstoff eingesetzt werden, wenn diese beiden Therapien nicht ausreichen. Die Zulassungsstudie 1218.18 hat den medizinischen Nutzen in dieser Patientenpopulation belegt [41]. Es ergibt sich das in Abbildung 6 rechts oben gezeigte Studiendesign (Studie 1218.18).

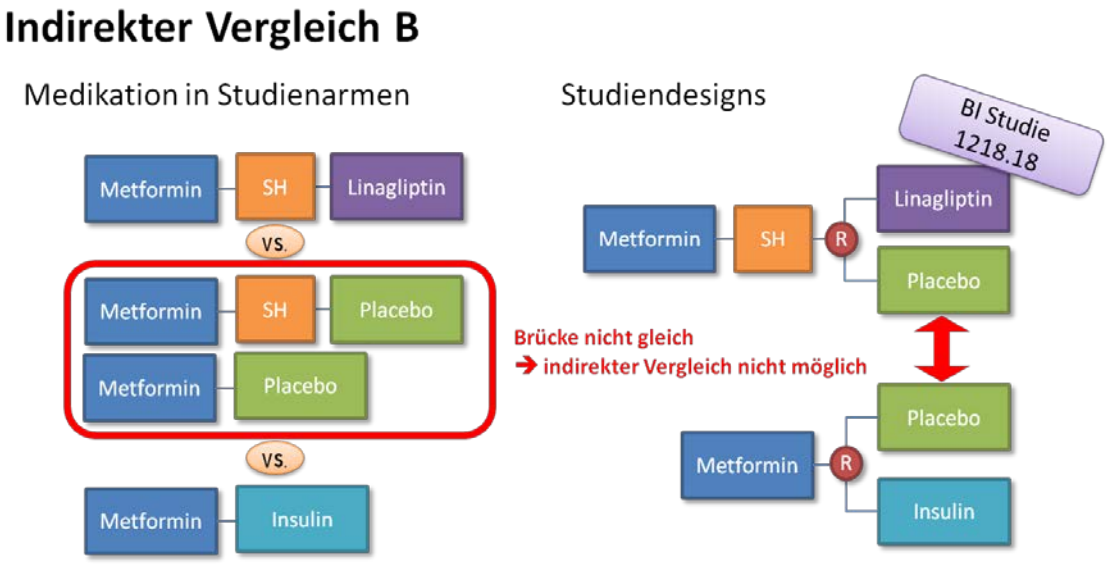


Abbildung 6: Das vorhandene Studiendesign ermöglicht wegen ungleicher Brücke keinen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin-Therapie, R = Randomisierung

Wie Abbildung 6 („Medikation in Studienarmen“) zeigt, erlaubt das von Boehringer Ingelheim den Leitlinien nachempfundene und für die Zulassung notwendige Studiendesign keinen adäquaten Vergleich der beiden Therapieschemata, da die gemeinsame Vergleichs-Brücke nicht identisch ist. In der Studie 1218.18 ist der Vergleichsarm Metformin und Sulfonylharnstoff plus Placebo, in dem Schema der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nur Metformin plus Placebo. Die Studienergebnisse der Patienten, die Placebo mit Metformin- und Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie erhalten haben, sind nicht vergleichbar mit den Studienergebnissen der Patienten, die nur Placebo mit Metformin-Hintergrundtherapie bekommen haben. Für einen indirekten Vergleich müssten die beiden Brückenelemente identisch sein. Da dies nicht der Fall ist (siehe roter Kasten in Abbildung 6), ist ein indirekter Vergleich aus methodologischen Gründen nicht möglich.

Sowohl zur Monotherapie mit Linagliptin bei Metformin-ungeeigneten Patienten (1218.50, Phase 1) als auch zur Dreifachtherapie als *Add-On*-Therapie zu Metformin und Sulfonylharnstoffen (1218.18) liegt jeweils eine Zulassungsstudie vor. Beide Studien sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit hoher Beweissicherheit, die für den Nutzennachweis in den jeweiligen Therapiesituationen herangezogen werden. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte als niedrig einzustufen. Jedoch kann die Studie 1218.50 für die Untersuchung des

Zusatznutzens in der Monotherapie weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich verwendet werden (siehe vorhergehende Begründung). Auch die Studie 1218.18 zur Dreifachkombination kann, wie dargestellt, nicht für einen indirekten Vergleich zur Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassend kann in der Mono- und Dreifachtherapie weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien durchgeführt werden. In diesen Therapieoptionen wird lediglich der Nutzen anhand der placebo-kontrollierten Studien 1218.50 und 1218.18 dargestellt. Im Folgenden wird der Zusatznutzen daher ausschließlich für die Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie verfolgt.

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.

Tabelle 4-148: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])
Nicht zutreffend			

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: RCT für weitere Unterlagen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-

therapie. 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 4-149: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsertе 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						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-151: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-154: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-155: 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>
Nicht zutreffend						

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 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-158: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Zusammenfassung des Abschnitts 4.4

Die in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossene Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie und entspricht demnach Evidenzstufe Ib. Die in diesem Dossier verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant und valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene als auch für die meisten Endpunkte, mit zwei Ausnahmen (gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit), niedrig

(Abschnitt 4.3.1.2.2 und ab 4.3.1.3.1). Insgesamt können auf Grundlage der vorliegenden Evidenz Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Monotherapie

In der Zulassungsstudie 1218.50 wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und damit der Nutzen in der Monotherapie bei Metformin-ungeeigneten Patienten nachgewiesen. Linagliptin stellt (wie andere Gliptine) gemäß Therapiehinweise [2, 49, 50] eine Therapieoption bei Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin oder Sulfonylharnstoffe dar. Darüber hinaus kann Linagliptin bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung eingesetzt werden, für die sonst keine alternative orale Therapie existiert. Daraus ergibt sich für Linagliptin ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Zweifachtherapie

Bei der Zweifachtherapie mit Metformin ergibt sich in der Zusammenschau aller betrachteten Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in einer signifikanten Reduktion des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen wie etwa nicht-fatale Schlaganfälle, kardiovaskuläre Ereignisse, schwere Hypoglykämien und Gewichtsreduktion. Diese Einschätzung setzt sich aus folgenden Einzelergebnissen zusammen:

Es konnte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Sinne der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen wie

- „Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris“ (kombinierter Endpunkt),
- „Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) , nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall“ (kombinierter Endpunkt),
- nicht-fataler Schlaganfall,
- „nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall“ (kombinierter Endpunkt) und
- schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt werden.

Ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigte sich hinsichtlich einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen wie

- vorab definierter kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse,
- stationärer Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen und
- schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bzw. einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen wie Gewichtsveränderung und Hypoglykämien (gesamt).

Des Weiteren konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen/Folgekomplikationen wie

- nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (I & II),
- unerwünschten Ereignissen insgesamt und
- Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bzw.
- einer moderaten, nicht nur geringfügigen Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen wie zerebrovaskuläre Ereignisse und unerwünschte kardiale Ereignisse abgeleitet werden.

Dreifachtherapie

In der Zulassungsstudie 1218.18 wurde der Nutzen von Linagliptin in der Dreifachtherapie gezeigt.

Infolge des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich war allerdings kein datenbasierter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Im Rahmen einer Zulassungsstudie wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoffe-Therapie gezeigt, die einer Therapieeskalation bedurften. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen, stellt Linagliptin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar. Deshalb weist Linagliptin auch in der Dreifachtherapie einen Zusatznutzen auf, der aufgrund fehlender Daten nicht quantifizierbar ist.

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Wie in Tabelle 4-6 und Abbildung 3 dargestellt, war zu Linagliptin in der Monotherapie aufgrund der Nichteignung der bei der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien, war kein direkter oder indirekter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid möglich.

Die Studie 1218.20 ermöglicht einen direkten Vergleich von Linagliptin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bei der Zweifachtherapie. Diese Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie und entspricht demnach Evidenzstufe Ib, von der Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen. Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Die verwendeten Endpunkte, auf die sich die Nachweise des Zusatznutzens stützen, sind patientenrelevant und valide, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt und diskutiert.

Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1) mit Ausnahme der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.1.10). Für diese beiden Endpunkte war der Nichtberücksichtigungsanteil beider Analysen hoch (>10%). Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Für Linagliptin in der Dreifachtherapie war aufgrund eines Mangels an geeigneten Studien und aus methodologischen Gründen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2) weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Für die betrachteten Fragestellungen in der Mono- und Dreifachtherapie wurde der Nutzen von Linagliptin im Vergleich zu Placebo gezeigt. Es zeigte sich eine signifikante Blutzuckersenkung durch Linagliptin bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo. Unter Linagliptin in der Monotherapie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf und in der Dreifachtherapie waren die Raten der schweren Hypoglykämien in beiden Behandlungsarmen gering und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Linagliptin und Placebo. In der Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurden in der Linagliptin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe häufiger nicht-schwerwiegende Hypoglykämien berichtet, was auf die stärkere HbA1c-Senkung bei unveränderter Sulfonylharnstoff-Hintergrundtherapie zurückzuführen ist.

Im Weiteren wird auf den Zusatznutzen in der Zweifachtherapie eingegangen.

In Anlehnung an AM-NutzenV wurde folgende Kategorisierung zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte verwendet [10]:

Erheblicher Zusatznutzen: Ein erheblicher Zusatznutzen wurde für Endpunkte postuliert, die eine statistisch signifikante Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen zeigten. Hier sind beispielhaft Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder schwere Hypoglykämien zu nennen.

Beträchtlicher Zusatznutzen: Ein beträchtlicher Zusatznutzen wurde für solche Endpunkte angenommen, die eine statistisch signifikante Reduktion schwerwiegender wie auch nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen subsummierten. Beispielhaft sind hier Endpunkte wie Hypoglykämien (insgesamt) oder vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse zu nennen.

Geringer Zusatznutzen: Ein geringer Zusatznutzen wurde für solche Endpunkte angenommen, die nicht den Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder Folgeerkrankung genügten, aber statistische Signifikanz aufwiesen. Beispielhaft seien hier genannt: Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien und Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemäß AMG § 4 Abs. 13 definiert (siehe Modul 3, 3.2.4).

In den Indikationen Monotherapie und Dreifachtherapie liegt für die patientenrelevanten Endpunkte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit wurden in diesen Indikationen im Rahmen der Zulassung nachgewiesen. Da allerdings weder ein direkter noch indirekter Vergleich mit der seitens des G-BA festgelegten Vergleichstherapie möglich war, fehlt hier die wissenschaftliche Datenbasis zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Linagliptin kann wie andere Gliptine gemäß Therapiehinweise bei Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin

oder Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Linagliptin bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung eingesetzt werden, für die sonst keine alternative orale Therapie existiert. Im Rahmen der Zulassungsstudie 1218.18 für die Dreifachtherapie wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Therapie gezeigt, die einer Therapieeskalation bedurften. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen, stellt Linagliptin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar.

Für die Zweifachtherapie Linagliptin + Metformin lag eine geeignete Studie zur Zusatznutzenbewertung im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin vor. Ziel dieser Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Linagliptin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid als Option für die Zweifachtherapie bei Patienten, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt waren.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte mit der jeweiligen Schlussfolgerung zum Nutzen bzw. Zusatznutzen dargestellt. Dazu werden zunächst in Tabelle 4-159 im Überblick die Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten dargestellt und die sich daraus jeweils ergebende Einschätzung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene angegeben. Anschließend erfolgt noch einmal eine zusammenfassende Diskussion je Endpunkt, bevor in einer Zusammenschau der Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Linagliptin im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt.

Für die Blutzuckerkontrolle konnte die Nichtunterlegenheit anhand der Senkung des HbA1c-Wertes für Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid gezeigt werden.

In den auch seitens des IQWiG als patientenrelevant anerkannten Endpunkten wie kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, Hypoglykämien (insbesondere schwere Hypoglykämien), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Gewichtsveränderung konnte jeweils eine signifikante Überlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden.

Gesamtmortalität

- Gesamtmortalität (RR [95%-KI]: 1,00 [0,25;3,98], p=0,9985)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen

  Erläuterung: Pro Behandlungsarm sind jeweils vier Patienten gestorben. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vor. Hinsichtlich der Gesamtmortalität lässt sich somit kein Zusatznutzen belegen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studie aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür geplant war, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Kardiale Morbidität und Mortalität

Kardiale Ereignisse

- Nicht-fataler MI (RR [95%-KI]: 0,60 [0,22; 1,64], p=0,3136)
- Stabile Angina pectoris (RR [95%-KI]: 0,92 [0,41; 2,06], p=0,8312)
- Instabile Angina pectoris (RR [95%-KI]: 1,00 [0,20; 4,93], p=0,9987)

Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen

Erläuterung: Hinsichtlich kardialer Ereignisse lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen feststellen. Diese Feststellung sagt aus, dass bisher weder für Linagliptin noch für Glimepirid ein größerer oder geringerer Zusatznutzen festgestellt wurde. Zur Erfassung der Unterschiede in der Gesamtmortalität bei der Behandlung mit Linagliptin und Glimepirid wurde die Endpunktstudie „CAROLINA“ (aktiv kontrollierte RCT) im Oktober 2010 initiiert.

Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse

- Vorab definierter kombinierter Endpunkt aus kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,95], p=0,0242)
  Interaktionstest: p=0,1004
  - *Baseline* HbA1c ≥8,5%: RR [95%-KI]: 0,32 [0,12;0,85], p=0,0154
  - *Baseline* HbA1c <8,5%: RR [95%-KI]: 0,77 [0,53;1,12], p=0,1668

Zusatznutzen:

Beträchtlich (Hinweis) – für die Gruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c ≥8,5%

Beträchtlich (Anhaltspunkt) – für die Gruppe der Patienten mit *Baseline* HbA1c <8,5%

Erläuterung: Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid beobachtet werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens für vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse ist als beträchtlich im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender und nicht schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen zu sehen.

Die Subgruppenanalyse dieser Ereignisse ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den *Baseline* HbA1c. Der Effekt von Linagliptin war größer und statistisch signifikant in der Subgruppe der Patienten mit höheren *Baseline* HbA1c

Werten. Hier lässt sich somit für Patienten mit *Baseline* HbA1c Werten ≥8,5% ein Hinweis und für Patienten mit *Baseline* HbA1c Werten ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris (RR [95%-KI]: 0,46 [0,23;0,91], p=0,0213)

  Zusatznutzen: Erheblich

  Erläuterung: Angesichts der weitgehenden Vermeidung dieser schwerwiegenden Komplikation des Diabetes mellitus und der Aussagekraft des erbrachten Nachweises kann hieraus der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid abgeleitet werden.

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,48 [0,23;0,97], p=0,0371)

  Zusatznutzen: Erheblich

  Erläuterung: Angesichts der weitgehenden Vermeidung dieser schwerwiegenden Komplikation des Diabetes mellitus und der Aussagekraft des erbrachten Nachweises kann hieraus der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid abgeleitet werden.

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI (RR [95%-KI]: 0,67 [0,27;1,62], p=0,3664)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen

  Erläuterung: Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem MI konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Diese Feststellung sagt aus, dass bisher weder für Linagliptin noch für Glimepirid ein größerer oder geringerer Zusatznutzen festgestellt wurde. Zur Erfassung der Unterschiede bei der Behandlung mit Linagliptin und Glimepirid wurde die Endpunktstudie „CAROLINA“ (aktiv kontrollierte RCT) im Oktober 2010 initiiert.

Zerebrale Morbidität und Mortalität

Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse

- TIA (RR [95%-KI]: 0,20 [0,02; 1,71], p=0,1015)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen

Erläuterung: TIA traten vergleichbar oft in den beiden Behandlungen auf, weswegen hier kein Zusatznutzen belegt werden kann.

- Nicht-fataler Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,97], p=0,0315)

  Zusatznutzen: Erheblich

  Erläuterung: Hinsichtlich des Auftretens von nicht-fatalen Schlaganfällen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Linagliptin gegenüber der mit Glimepirid beobachtet werden. Da es sich hier um einen Endpunkt mit schwerwiegenden Ereignissen handelt, wird der Zusatznutzen als erheblich eingestuft.

- Zerebrovaskuläre Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,55 [0,26; 1,19], p=0,1262)
  Interaktionstest: p=0,1961
  - Männer: RR [95%-KI]: 0,34 [0,11;1,05], p=0,0479
  - Frauen: RR [95%-KI]: 0,97 [0,32;2,97], p=0,9549

  Zusatznutzen: Beträchtlich – für die Gruppe der Männer

  Erläuterung: Eine Subgruppenanalyse der zerebrovaskulären Ereignisse ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,1961). Das Ergebnis für die Männer ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Da es sich hier um einen Endpunkt mit schwerwiegenden und nicht-schwerwiegende Ereignissen handelt, wird, basierend auf der exakten Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test), hier ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht–fatalem Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,38 [0,14;1,07], p=0,0575)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen.

  Erläuterung: Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) und nicht-fatalem Schlaganfall konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. Diese Feststellung sagt aus, dass bisher weder für Linagliptin noch für Glimepirid ein größerer oder geringerer Zusatznutzen festgestellt wurde. Zur Erfassung der Unterschiede bei der Behandlung mit Linagliptin und Glimepirid wurde die Endpunktstudie „CAROLINA“ (aktiv kontrollierte RCT) im Oktober 2010 initiiert.

- Kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem MI und nicht-fatalem Schlaganfall (RR [95%-KI]: 0,43 [0,20;0,93], p=0,0267)

Zusatznutzen: Erheblich

Erläuterung: Angesichts der statistisch signifikanten, weitgehenden Vermeidung dieser schwerwiegenden Folgekomplikation und der Aussagekraft des erbrachten Nachweises kann hieraus der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid abgeleitet werden.

Typ-2-Diabetiker haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein zwei- bis vierfaches Risiko für eine koronare Herzerkrankung und ein zwei bis siebenfaches Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis [51]. Je nach Ausprägung und Kontext erhöht Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für einen Schlaganfall um den Faktor 2-4 [52]. Mit dem Ereignis einer TIA erhöht sich auch das Risiko für einen nachfolgenden Schlaganfall [53]. Patienten, die einen Schlaganfall überleben, sind durch körperliche und kognitive Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt und häufig auf Fremdhilfe angewiesen [54-56].

Auch die Sterberate ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern um etwa zwei Drittel höher [57].

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

- Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen (RR [95%-KI]: 0,82 [0,66;1,02], p=0,0716)
  Interaktionstest (Geschlecht): p=0,0509
  - Männer: RR [95%-KI]: 0,68 [0,51;0,91], p=0,0085;
  - Frauen: RR [95%-KI]: 1,06 [0,76;1,47], p=0,7456

  Zusatznutzen: Erheblich - für die Gruppe der Männer

  Erläuterung: Aufgrund eines Hinweises für unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen (Interaktionstest: p=0,0509) wurden diese Subgruppen separat betrachtet. Während in der Gruppe der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden konnte, konnte in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid festgestellt werden. Gemäß der Definition nach § 4 AMG Abs. 13 handelt es sich bei Ereignissen, die zu einer Hospitalisierung führen, um schwerwiegende Nebenwirkungen [58].

  Des Weiteren konnte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorheriger OAD gefunden werden.

  Interaktionstest (Anzahl vorheriger OAD): p=0,1621
  - 1 OAD: RR [95%-KI]: 0,74 [0,57;0,96], p=0,0233;
  - ≥2 OAD: RR [95%-KI]: 1,03 [0,70;1,51], p=0,8812

Zusatznutzen: Erheblich - für die Subgruppe der Patienten mit nur einem vorherigen OAD

Erläuterung: In der Gruppe der Patienten, die mit mehr als einem Antidiabetikum vorbehandelt wurden, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden. In der Subgruppe der Patienten mit nur einem vorherigen OAD führte die Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid zu statistisch signifikant weniger stationären Behandlungen. Im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen konnte ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen in der Gruppe der Patienten, die nur mit einem OAD vorbehandelt wurden, abgeleitet werden. Gemäß der Definition nach § 4 AMG Abs. 13 handelt es sich bei Ereignissen, die zu einer Hospitalisierung führen, um schwerwiegende Nebenwirkungen [58] .

Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegend, nicht-schwerwiegend I&II)

Hypoglykämien stellen eine unterschätzte akute, häufig rezidivierende und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigende Nebenwirkung einer Diabetestherapie dar [59-65].

Hypoglykämien werden im klinischen Alltag in unterschiedlichen Schweregraden definiert.

Besonders gefährdet für Hypoglykämien sind Patienten mit gestörter Nierenfunktion [66], im fortgeschrittenen Lebensalter und demente Patienten [67]. Bei älteren Patienten stellen auch nicht-schwerwiegende Unterzuckerungen eine potentielle Unfallgefährdung und Lebensbedrohung im Verlauf dar [68].

Unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulinen treten Hypoglykämien verstärkt auf [69, 70].

Die Gabe von Sulfonylharnstoffen/Insulinen ist bei Hypoglykämie-gefährdeten Patienten sehr sorgfältig abzuwägen [71]. Bedingt durch Hypoglykämie und autonome Neuropathie kann es zu kardialer Arrhythmie wie z.B. dem long-QTc–Syndrom kommen [72-74].

Hypoglykämien sind auch wegen des signifikant eingeschränkten myokardialen Blutflusses während einer Hypoglykämie, der zu myokardialen Ischämie bis hin zum Myokardinfarkt führen kann, als schwerwiegendes Ereignis zu [75, 76].

Die DDG misst in ihrer Leitlinie [15] der Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen wie schweren Hypoglykämien eine essenzielle Bedeutung zu und klassifiziert die Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe sowie alle Insuline mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko.

- Gesamtheit aller auftretenden Hypoglykämien (Hypoglykämien gesamt; RR [95%-KI]: 0,21 [0,16;0,27], p<0,0001)

Zusatznutzen: Beträchtlich

Erläuterung: Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden, hatten im Vergleich zu Glimepirid-behandelten Patienten signifikant weniger Hypoglykämien jeglicher Art. Hinsichtlich der Gesamtheit aller Hypoglykämien kann ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen abgeleitet werden.

- Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien I (RR [95%-KI]: 0,11 [0,07;0,18], p<0,0001)
- Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien II (RR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,16], p<0,0001)

Zusatznutzen: Jeweils Gering

Erläuterung: Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien können mit folgenden Symptomen verbunden sein: Konzentrationsstörungen, vermindertes Reaktionsvermögen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, und Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen. Auch Symptome einer nicht-schwerwiegenden Unterzuckerung können zu Eigen- und Fremdgefährdung führen [71].

Da das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet wurde und die Studie eine hohe Aussagekraft aufweist, kann bezüglich nicht-schwerwiegender Hypoglykämien ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen abgeleitet werden.

- Schwerwiegende Hypoglykämien (RR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,64], p=0,0022)

Zusatznutzen: Erheblich

Erläuterung: Schwerwiegende Hypoglykämien gehen sehr häufig mit anschließender Hospitalisierung einher [57, 61] und stellen darüber hinaus eine akute Unfallgefahr und Lebensbedrohung dar. Sie sind als schwerwiegende Nebenwirkung im Sinne des §4 Abs.13 AMG zu werten [58].

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Endpunkt- und Studienebene und der somit hohen Beweissicherheit der Studie kann hier im Sinne einer weitestgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MWD [95%-KI]: 1,20 [-0,9;3,3], p=0,2587)

Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen

Erläuterung: Bei Betrachtung gesundheitsbezogener Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen feststellen.

Therapiezufriedenheit (DTSQ)

- Therapiezufriedenheit

  Zusatznutzen: nicht berechenbar

  Erläuterung: Für diesen Endpunkt lagen nicht ausreichend Daten für einen adäquaten statistischen Vergleich vor.

HbA1c

- HbA1c (Adj. MWD: 0,20 [0,11;0,29]; p=0,0004)

  Nutzen: Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen.

  Erläuterung: Hinsichtlich des HbA1c-Wertes (basierend auf FAS LOCF) konnte für Linagliptin die Nicht-Unterlegenheit zur 0,35%-Grenze erreicht werden. Ein größerer oder geringerer Nutzen von Linagliptin kann nicht belegt werden.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90;0,97], p=0,0005)
  Interaktionstest: p=0,1996
  - Männer: RR [95%-KI]: 0,92 [0,88;0,97], p=0,0007
  - Frauen: RR [95%-KI]: 0,96 [0,91;1,02], p=0,1920

  Zusatznutzen:

  Beträchtlich (Hinweis) für die Gruppe der Männer
  Beträchtlich (Anhaltspunkt) für die Gruppe der Frauen

  Erläuterung: Es zeigte sich eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen. Aufgrund eines Hinweises auf unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen wurden diese Subgruppen separat betrachtet. Während in der Gruppe der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden konnte, konnte in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid festgestellt werden. Hier lässt sich somit für die Männer ein Hinweis und für die Frauen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,83 [0,68;1,02], p=0,0793) Interaktionstest: p=0,0322
    - Männer (RR [95%-KI]: 0,69 [0,52;0,90], p=0,0066)
    - Frauen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,79;1,49], p=0,6137)

  Zusatznutzen: Erheblich - für die Gruppe der Männer

  Erläuterung: Aufgrund eines Belegs für unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen wurden diese Subgruppen separat betrachtet. Während in der Gruppe der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden konnte, konnte in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid festgestellt werden. Gemäß der Definition nach § 4 AMG Abs. 13 handelt sich bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse um schwerwiegende Nebenwirkungen.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,70 [0,51;0,97], p=0,0286)

  Zusatznutzen: Beträchtlich

  Erläuterung: Es zeigte sich eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen.

Besondere unerwünschte Ereignisse

Als besondere unerwünschte Ereignisse werden hier Ereignisse betrachtet, die auf regulatorische Empfehlungen hin untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.15).

- Hypersensitivitätsereignisse (RR [95%-KI]: 1,33 [0,46;3,82], p=0,5930)
- Renale Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,67 [0,19;2,35], p=0,5244)
- Hepatische Ereignisse (RR [95%-KI]: 1,10 [0,47;2,57], p=0,8284)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen.

  Erläuterung: Hypersensitivitätsereignisse, renale und hepatische Ereignisse traten vergleichbar oft in den beiden Behandlungen auf, weswegen hier kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Unerwünschte kardiale Ereignisse

- Unerwünschte kardiale Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,81 [0,59;1,11], p=0,1826) Interaktionstest: p=0,1160
    - *Baseline* HbA1c ≥8,5% (RR [95%-KI]: 0,45 [0,20;1,01], p=0,0453)
    - *Baseline* HbA1c <8,5%: (RR [95%-KI]: 0,91 [0,64;1,29], p=0,5957)

  Zusatznutzen: Beträchtlich - für die Gruppe der Patienten mit einem *Baseline* HbA1c ≥8,5%

  Erläuterung: Aufgrund eines Hinweises auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen „*Baseline* HbA1c ≥8,5%„ und „*Baseline* HbA1c <8,5%“ wurden diese Subgruppen separat betrachtet. Während in der Gruppe *Baseline* HbA1c <8,5% kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden konnte, konnte in der Gruppe *Baseline* HbA1c ≥8,5% ein statistisch signifikanter Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid festgestellt werden. Es zeigte sich eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen.

Unerwünschte vaskuläre Ereignisse

- Unerwünschte vaskuläre Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,81 [0,62;1,05], p=0,1087)

  Zusatznutzen: Kein Zusatznutzen.

  Erläuterung: Unerwünschte vaskuläre Ereignisse traten vergleichbar oft in den beiden Behandlungen auf, weswegen hier kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Gewichtsveränderung

- Gewichtsveränderung (Hedges‘ g: -0,63 [-0,73;-0,52], p<0,00001)

  Zusatznutzen: Gering

Erläuterung: Die Mehrheit der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist übergewichtig [77-79]. Zunahmen des Körpergewichts bzw. des BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft. Die Gewichtsveränderung wird als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet [6]. Deshalb ergibt sich durch die relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegend Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen ein geringer Zusatznutzen.

Im Folgenden werden die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen geschildert.

Zusatznutzen

Monotherapie

In der Zulassungsstudie 1218.50 wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und damit der Nutzen in der Monotherapie bei Metformin-ungeeigneten Patienten nachgewiesen. Linagliptin kann wie andere Gliptine gemäß Therapiehinweise [2, 49, 50], bei Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin oder Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Linagliptin bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung eingesetzt werden, für die sonst keine alternative orale Therapie existiert.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Linagliptin in der Monotherapiesituation.

Zweifachtherapie

In der Therapiesituation der Zweifachtherapie mit Metformin ergibt sich in der Zusammenschau aller betrachteten Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin.

Dieser ist begründet in einer signifikanten Reduktion/ Vermeidung sowohl schwerwiegender als auch nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung, sowie in der Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer Verlängerung der Überlebensdauer durch die Vermeidung tödlicher bzw. lebensbedrohlicher Ereignisse.

Linagliptin ist in der Blutzuckersenkung Glimepirid nicht unterlegen und weist ein Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau sowie im Vergleich zu Glimepirid ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Hypoglykämien auf. Außerdem konnte eine signifikante relative Gewichtsabnahme bei Linagliptin vs. Glimepirid gezeigt werden.

Insgesamt verursachte eine Behandlung mit Linagliptin deutlich weniger unerwünschte Ereignisse als eine Behandlung mit Glimepirid. Dies zeigt sich im kardio- und zerebrovaskulären Bereich bei vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (definiert als „ischämische Herzkrankheit“ und „zerebrovaskuläre Erkrankungen“), beim kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris, des Weiteren beim kardiovaskulären Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fatalen MI oder nicht-fatalen Schlaganfall und beim nicht-fatalen Schlaganfall sowie beim kombinierten Endpunkt aus nicht-fatalem MI oder nicht-fatalem Schlaganfall. Außerdem verringert Linagliptin das Auftreten jeglicher Hypoglykämien (schwerwiegend und nicht-schwerwiegend) deutlich. Des Weiteren konnte hinsichtlich der Gewichtsveränderung ein signifikanter Vorteil durch Linagliptin gegenüber Glimepirid erreicht werden. Daraus lässt sich folgern, dass Linagliptin bei vergleichbarer Wirksamkeit hinsichtlich HbA1c-Senkung (Nicht-Unterlegenheit zur 0,35%-Grenze) eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. eine bedeutsame Vermeidung von

Nebenwirkungen/Folgekomplikationen insgesamt erreicht. Aus der Zusammenschau der Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Linagliptin ergibt sich ein Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid, der insgesamt als „beträchtlich“ eingestuft wird. Da allerdings nur eine direkt vergleichende Studie zur Nutzenbewertung vorlag, kann die Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens nur als Hinweis eingeschätzt werden.

Für einzelne Endpunkte ergaben sich Hinweise bzw. Belege auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, die Anzahl vorheriger OAD oder den *Baseline* HbA1c der Patienten. So beschränkten sich die Hinweise auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung vorab definierter kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse auf die Subgruppe der Patienten mit einem *Baseline* HbA1c ≥8,5%. Hinweise auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung zerebrovaskulärer Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Hospitalisierungen beschränkten sich auf das Geschlecht. Des Weiteren beschränkten sich Hinweise auf einen Zusatznutzen hinsichtlich Hospitalisierungen auf die Subgruppe der Patienten, die mit nur einem OAD vorbehandelt wurden, und bei unerwünschten kardialen Ereignissen auf die Subgruppe der Patienten die bei *Baseline* höhere Werte des HbA1c aufweisen. Das Gesamtfazit, in der Zusammenschau aller Endpunkte, ändert sich dadurch jedoch nicht.

Dreifachtherapie

Für die Dreifachtherapie war infolge des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich kein datenbasierter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Im Rahmen der Zulassungsstudie 1218.18 wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Therapie gezeigt, die einer Therapieeskalation bedurften. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen, stellt Linagliptin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar.

Deshalb weist Linagliptin auch in der Dreifachtherapie einen Zusatznutzen auf, der aufgrund fehlender Daten nicht quantifizierbar ist.

In der nachfolgenden Tabelle 4-159 werden die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten und die Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und dessen Wahrscheinlichkeit zusammengefasst.

Tabelle 4-159: Linagliptin vs. Glimepirid – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
Gesamtmortalität	RR: 1,0 [0,25;3,98] 0,5% vs. 0,5% p=0,9985	Kein Zusatznutzen
Kardiale Morbidität und Mortalität		
Kardiale Ereignisse		
Nicht-fataler MI	RR: 0,60 [0,22; 1,64] 0,8% vs. 1,3% p=0,3136	Kein Zusatznutzen
Stabile Angina pectoris	RR: 0,92 [0,41; 2,06] 1,4% vs. 1,6% p=0,8312	Kein Zusatznutzen
Instabile Angina pectoris	RR: 1,00 [0,20; 4,93] 0,4% vs. 0,4% p=0,9987	Kein Zusatznutzen
Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse		
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	RR: 0,67 [0,48;0,95] 6,4% vs. 9,5% p=0,0242 *Baseline* HbA1c ≥8,5%: RR: 0,32 [0,12;0,85] 3,2% vs. 10,2% p=0,0154 *Baseline* HbA1c <8,5%: RR: 0,77 [0,53;1,12] 7,2% vs. 9,4% p=0,1668 Interaktionstest: p=0,1004	*Baseline* HbA1c ≥8,5%: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis *Baseline* HbA1c <8,5%: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	RR: 0,46 [0,23;0,91] 1,5% vs. 3,4% p=0,0213	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
Kardiovaskuläre Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler MI	RR: 0,67 [0,27;1,62] 1,0% vs. 1,5% p=0,3664	Kein Zusatznutzen
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	RR: 0,48 [0,23;0,97] 1,4% vs. 3,0% p=0,0371	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Zerebrale Morbidität und Mortalität		
<u>Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse</u>		
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	RR: 0,20 [0,02; 1,71] 0,1% vs. 0,7% p=0,1015	Kein Zusatznutzen
Nicht-fataler Schlaganfall	RR: 0,27 [0,08; 0,97] 0,4% vs. 1,4% p=0,0315	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Zerebrovaskuläre Ereignisse	RR: 0,55 [0,26; 1,19] 1,3% vs. 2,3% p=0,1262 <u>Männer</u>: RR: 0,34 [0,11;1,05][d] 0,9% vs. 2,5% p= 0,0479[c] <u>Frauen</u>: RR: 0,97 [0,32;2,97] 1,9% vs. 2,0% p=0,9549 Interaktionstest: p=0,1961	 <u>Männer</u>: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Frauen</u>: Kein Zusatznutzen Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
<u>Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse</u>		
Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fataler Schlaganfall	RR: 0,38 [0,14;1,07] 0,6% vs. 1,7% p=0,0575	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	RR: 0,43 [0,20;0,93] 1,2% vs. 2,7% p=0,0267	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen	RR: 0,82 [0,66;1,02] 16,1% vs. 19,6% p=0,0716 <u>Männer</u>: RR: 0,68 [0,51;0,91] 14,1% vs. 20,6% p=0,0085 <u>Frauen</u>: RR: 1,06 [0,76;1,47] 19,1% vs. 18,1% p=0,7456 Interaktionstest: p=0,0509 <u>1 OAD</u>: RR: 0,74 [0,57;0,96] 14,9% vs. 20,1% p=0,0233 <u>≥2 OAD</u>: RR: 1,03 [0,70;1,51] 19,0% vs. 18,5% p=0,8812 Interaktionstest: p=0,1621	 <u>Männer:</u> Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Frauen:</u> Kein Zusatznutzen <u>1 OAD:</u> Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>≥2 OAD:</u> Kein Zusatznutzen Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
Hypoglykämien		
Gesamt	RR: 0,21 [0,16;0,27] 7,5% vs. 36,1% p<0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Neben-wirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Schwer/schwerwiegend	RR: 0,08 [0,01;0,64]	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
	0,1% vs. 1,5% p=0,0022	Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
Nicht-schwerwiegend I	RR: 0,11 [0,07;0,18] 2,6% vs. 22,8% p<0,0001	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Nicht-schwerwiegend II	RR: 0,07 [0,03;0,16] 0,8% vs. 11,0% p<0,0001	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	MWD: 1,20 [-0,9;3,3] p=0,2587	Kein Zusatznutzen
Therapiezufriedenheit (DTSQ)	n.b.	Kein Zusatznutzen
HbA1c-Veränderung	Adj. MWD: 0,20 [0,11;0,29] p=0,0004[d]	Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,94 [0,90;0,97] 85,4% vs. 91,1% p=0,0005 <u>Männer:</u> RR: 0,92 [0,88;0,97] 83,8% vs. 91,1% p=0,0007 <u>Frauen:</u> RR: 0,96 [0,91;1,02] 87,9% vs. 91,1% p=0,1920 Interaktionstest: p=0,1996	 <u>Männer:</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Frauen:</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Neben-wirkungen/ Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,83 [0,68;1,02] 17,4% vs. 20,9% p=0,0793 <u>Männer</u>: RR: 0,69 [0,52;0,90] 15,2% vs. 22,1% p=0,0066 <u>Frauen</u>: RR: 1,08 [0,79;1,49] 20,7% vs. 19,1% p=0,6137 Interaktionstest: p=0,0322	<u>Männer</u>: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Frauen</u>: Kein Zusatznutzen Begründung: Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,70 [0,51;0,97] 7,7% vs. 11,0% p=0,0286	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
Besondere unerwünschte Ereignisse[e]		
Hypersensitivitätsereignisse	RR: 1,33 [0,46;3,82] 1,0% vs. 0,8% p=0,5930	Kein Zusatznutzen
Renale Ereignisse	RR: 0,67 [0,19;2,35] 0,5% vs. 0,8% p=0,5244	Kein Zusatznutzen
Hepatische Ereignisse	RR: 1,10 [0,47;2,57] 1,4% vs. 1,3% p=0,8284	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte kardiale Ereignisse	RR: 0,81 [0,59;1,11] 8,1% vs. 10,1% p=0,1826 <u>*Baseline* HbA1c ≥8,5%</u>: RR: 0,45 [0,20;1,01] 5,2% vs. 11,6% p=0,0453[c]	<u>*Baseline* HbA1c ≥8,5%:</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Linagliptin vs. Glimepirid / p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit[a] und Begründung[b]**
	Baseline HbA1c <8,5%: RR: 0,91 [0,64;1,29] 8,8% vs. 9,7% p=0,5957 Interaktionstest: p=0,1160	*Baseline* HbA1c <8,5%: Kein Zusatznutzen Begründung: Relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen
Unerwünschte vaskuläre Ereignisse	RR: 0,81 [0,62;1,05] 11,5% vs. 14,2% p=0,1087	Kein Zusatznutzen
Gewichtsveränderung	Hedges' g: -0,63 [-0,73;-0,52][f] p<0,00001	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Begründung: Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen

[a] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.
[b] Die Begründung des Zusatznutzens orientiert sich an der Klassifikation, die in der Verfahrensordnung 5. Kapitel, 2. Abschnitt, § 6 „Zweckmäßige Vergleichstherapie" erläutert wird.
[c] Das Ergebnis ist in Abhängigkeit der gewählten Analysemethode signifikant (p-Wert Chi-Quadrat Test) bzw. nicht signifikant (asymptotisches Konfidenzintervall auf Basis der Normalverteilung). Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird die exakte Methode (p-Wert Chi-Quadrat Test) herangezogen.
[d] p-Wert zur Nicht-Unterlegenheit (0,35%-Grenze)
[e] Besondere unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte Ereignisse die auf regulatorische Empfehlungen hin, basierend auf Erfahrungen mit anderen DPP-4 Inhibitoren, *a priori* als unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse definiert wurden. Unter der Behandlung mit Linagliptin zeigen sich keine Auffälligkeiten.
[f] SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95-%-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.

Adj. MWD = Adjustierte Mittelwertdifferenz; KI= Konfidenzintervall; RR = Relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-160: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert war und die nicht für eine Therapie mit Sulfonylharnstoff geeignet sind (Monotherapie)	Nicht quantifizierbar
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Kombination mit Metformin)	Beträchtlich
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und noch nicht für eine Therapieeskalation auf Insulin geeignet sind (Kombination mit Metformin + Sulfonylharnstoff)	Nicht quantifizierbar

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 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

Nicht zutreffend

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

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

Ergebnisse der Langzeitstudien - länger als 2 Jahre - liegen zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht vor.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Linagliptin sind Daten bis zu 2 Jahren zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten vorhanden:

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes
- HbA1c (siehe Begründung im Abschnitt 4.5.4)
- Verbesserung der Lebensqualität
    - gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
    - Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
    - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
    - Gewichtsveränderung (als UE)

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen noch keine Langzeitdaten für Linagliptin bzgl. Morbidität und Mortalität vor.

Langzeitergebnisse einer Behandlung mit Linagliptin werden in einer derzeit laufenden Studie erfasst (CAROLINA: *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes mellitus*).

Bei der CAROLINA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Phase-III Studie. Ziel dieser Studie ist es, die langfristigen Auswirkungen einer Behandlung mit Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid zu untersuchen. Erfasst werden kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, relevante Wirksamkeitsparameter und Sicherheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Als primärer Endpunkt wird dabei die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Komponenten des primären kombinierten Endpunkts betrachtet: Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris. Als sekundärer Endpunkt wird der Anteil der Studienteilnehmer erfasst, die am Studienende ohne *Rescue*-Medikation gute Stoffwechselkontrolle aufwiesen (HbA1c-Wert $\leq$7%), nicht mehr als 2% an Gewicht zunahmen und bei denen keine mittelschweren bis schweren hypoglykämische Episoden auftraten

Es werden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 6,5 – 8,5% in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich müssen diese Patienten bereits vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen oder vordefinierte Diabetes-spezifische Organschäden oder ein Alter von über 70 Jahren oder mindestens zwei vordefinierte kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Es werden solche Patienten ausgeschlossen, die unter Typ-1-Diabetes leiden, mit einem Glitazon, Glucagon-Like Peptide-(GLP-)1-Analogon, Dipeptidylpeptidase-(DPP-)4-Inhibitor oder Insulin behandelt werden, oder für die eine Behandlung mit Glimepirid

aufgrund der Nephropathie aus Sicherheitsgründen nach lokaler Fachinformation nicht angebracht wäre.

Die Studie wurde im Oktober 2010 begonnen und soll bis September 2018 abgeschlossen werden. Die geplante Beobachtungsdauer beträgt 400 Wochen [80].

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

In dieser Bewertung wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt berücksichtigt. Das IQWiG bezeichnet die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus drei Gründen als relevant [14]:

- als Maß der Blutzucker senkenden Wirkung der Therapie
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt gesehen und lässt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zu.

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
1218.50	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of linagliptin (BI 1356) (5 mg), administered orally once daily for 18 weeks followed by a 34 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control for whom metformin therapy is inappropriate (intolerability or contraindication)	[37, 38]
1218.20	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	[25]
1218.18	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with a sulphonylurea	[41]

4.7 Referenzliste

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

[1] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002. Verfügbar unter: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. 2010. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. (Stand: 12. Juni 2012). 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2008. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[7] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med. 2010;8(18):1-9.

[8] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c869.

[9] Lange S, Kaiser T, Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung – Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. 2010. Verfügbar unter: www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Stefan_Lange.pdf. (abgerufen am: 19.07.2012).

[10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 19.01.2012). 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[11] Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, et al. Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Prescribed the GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A Retrospective Analysis of the LifeLink TM Database. 2010. Verfügbar unter: http://care.diabetesjournals.org/content/early/2010/10/05/dc10-1393.abstract (abgerufen am: 19.07.2012).

[12] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.

[13] Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. J Am Geriatr Soc. 2007;55(11):1735-40.

[14] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. 2007. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[15] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf (abgerufen am: 03.08.2012).

[16] Marx N. Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz - Was leisten Glitazone? Cardiovasc. 2003;3(6):40.

[17] Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA J Am Med Assoc. 1999;282(16):1530-8.

[18] DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010;53(7):1270-87.
[19] Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women. N Engl J Med. 2004;351(26):2694-703.
[20] Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med. 1999;341(15):1097-105.
[21] Yan L, Daviglus ML, Liu K, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. JAMA J Am Med Assoc. 2006;295(2):190-8.
[22] Wilson PWF, d´Angostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk - The Framingham Experience. Arch Intern Med. 2002;162:1867-72.
[23] Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Byetta. 2012. Verfügbar unter: www.fachinfo.de (abgerufen am: 01.08.2012).
[24] Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG "Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1". Auftrag A05-01 Version 1.0 (Stand: 02.07.2009). 2009. Verfügbar unter: http://ddg-pre.pconnect.net/redaktion/news/StellungnahmederDeutschenDiabetesGesellschaftA0501.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
[25] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.20 (Revision no. 2) Document Number: U11-1485-03. Data on file. 2012.
[26] EuroQol Group. EQ-5D-3L translations. 2011. Verfügbar unter: http://www.euroqol.org/eq-5d/eq-5d-products/eq-5d-3l-translations.html (22.6.2011). (abgerufen am: 19.07.2012).
[27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (abgerufen am: 03.08.2012).
[28] Higgings JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Higgins JPT, Green S, Hrsg. England: Wiley-Blackwell; 2008.
[29] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.20. Appendices: Protocol and amendments. Document Number U11-1485-03. Data on file 2012.
[30] Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00622284?term=1218.20&rank=1 (abgerufen am: 19.07.2012).
[31] WHO international clinical trials registry platform. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004585-40-DE (abgerufen am: 19.07.2012).
[32] Clinicaltrials.gov. A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With

Metformin is Inappropriate. 2011. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740051 (abgerufen am: 19.07.2012).

[33] WHO international clinical trials registry platform. A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00740051 (abgerufen am: 19.07.2012).

[34] Clinicaltrials.gov. BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes. 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00602472 (abgerufen am: 03.08.2012).

[35] WHO international clinical trials registry platform. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with a sulphonylurea. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002450-28-GB (abgerufen am: 03.08.2012).

[36] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Appendices: Protocol and Amendments. Document number: U11-1519-01. Data on file. 2011.

[37] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Document number: U11-1519-01. Data on file. 2011.

[38] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50 Interim Analysis. (Revision No. 1) Document number: U10-1277-02. Data on file. 2010.

[39] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Appendices: Protocol and Amendments. Document No. U10-1277-02. Data on file. 2008.

[40] Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):475–83.

[41] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 (Revision no. 1). Document number: U09-2458-02. Data on file. 2010.

[42] Boehringer Ingelheim. Clinical Trail Report 1218.18. Appendices: Protocol and Amendments. Document number: U09-2458-02. Data on file. 2010.

[43] Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. 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. Diabet Med. 2011;28(11):475-83.

[44] Boehringer Ingelheim. Post-hoc analyses for Trial No. 1218.50. Relative Risks in 1218.50 for selected endpoints - Frühbewertung. Data on file. 2012.

[45] Boehringer Ingelheim. Post-hoc analyses for Trial No. 1218.18. Relatvie risks in 1218.18 for selected endpoints. Data on file. 2012.

[46] Boehringer Ingelheim. Post-hoc analyses for Trial No.1218.20. Other.6.88 2012_06_12: Relative risks in 1218.20 for selected endpoints including subgroup analyses by gender, age, baseline, HbA1c and prior oads. Data on file. 2012.

[47] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.

[48] Boehringer Ingelheim. Further Post-hoc analyses for Trial No.1218.20. Table 6.88.12 Test on interaction between treatment and subgroup for all safety endpoints - treated set. Data on file. 2012.
[49] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung einer Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtilinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April. 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
[50] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung einer Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtilinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember. 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
[51] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-34.
[52] Icks A, Scheer M, Genz J, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F. Stroke in the diabetic and non-diabetic population in Germany: relative and attributable risks, 2005-2007. J Diabetes Complicat. 2011;25:90-6.
[53] Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". Stroke. 2004;35(11):2453-8.
[54] Haratz S, Tanne D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebrovascular disease. Curr Opin Neurol. 2011 Feb;24(1):81-8.
[55] Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. Stroke. 2006;37(1):193-8.
[56] Quinn TJ, Dawson J, Walters MR. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control. Cardiovasc Ther. 2011;29(6):e31-42.
[57] Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Arch Neurol-Chicago. 2011;68(10):1245-51.
[58] Bundesministerium der Justiz. AMG. § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen. 1976. Verfügbar unter: www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/__4.html (abgerufen am: 19.07.2012).
[59] Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;154(10):672-9.
[60] U. K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140-7.
[61] Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. Primary Care Diabetes. 2009;3(3):131-9.
[62] Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2005 19.07.2012;28(12):2948-61.

[63] Leiter L, Yale J-Fo, Chiasson J-L, Harris S, Kleinstiver P, Saurio L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. Can J Diabetes. 2005;29(3):186-92.
[64] Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabetic Med. 2008;25(3):245-54.
[65] Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. Eur J Health Econ. 2005 Sep;6(3):197-202.
[66] Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephro. 2009;4(6):1121-7.
[67] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA J Am Med Assoc. 2009;301(15):1565-72.
[68] Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. Ann Pharmacother. 2010;44:712-7.
[69] Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl. 2011. Verfügbar unter: www.fachinfo.de (abgerufen am: 03.08.2012).
[70] Lilly Deutschland. Fachinformation Huminsulin. 2012. Verfügbar unter: www.fachinfo.de (abgerufen am: 03.08.2012).
[71] Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2010;64(8):1121-9.
[72] Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009;52(1):42-5.
[73] Nice-Sugar Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283-97.
[74] Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. Diabetes. 2009;58(2):360-6.
[75] Rana O, Byrne CD, Kerr D, Coppini DV, Zouwail S, Senior R, et al. Acute hypoglycemia decreases myocardial blood flow reserve in patients with type 1 diabetes mellitus and in healthy humans. Circulation. 2011;124(14):1548-56.
[76] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. N Engl J Med. 2010;363(15):1410-8.
[77] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365(9468):1415-28.
[78] Hanley JGA, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 2002;25:1177–84.
[79] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005;366(9497):1640-9.
[80] Clinicaltrials.gov. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424 (abgerufen am: 03.08.2012).

[81] Wong SS, 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):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

Suche zu Abschnitt 4.3.1.1.2

Bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Linagliptin:

Tabelle 4-162: Suchstrategie für MEDLINE (mesd)

Datenbankname:	**MEDLINE (mesd)**	
Suchoberfläche:	OVID	
Datum der Suche:	09.07.2012	
Zeitsegment:	1946 - 2012	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use mesd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	119
2	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use mesd	9
3	1 or 2	119
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. use mesd	1715985
5	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use mesd	392519
6	3 and 4 and 5	44

Tabelle 4-163: Suchstrategie für MEDLINE in Process (prem)

Datenbankname:	**MEDLINE in Process (prem)**	
Suchoberfläche:	OVID	
Datum der Suche:	09.07.2012	
Suchfilter:	Keine Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
7	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use prem [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	24
8	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use prem	3
9	7 or 8	24
10	(random$ or placebo$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use prem	44949
11	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use prem	16696
12	9 and 10 and 11	9

Tabelle 4-164: Suchstrategie für Embase (emedd)

Datenbankname:	**Embase (emedd)**	
Suchoberfläche:	OVID	
Datum der Suche:	09.07.2012	
Zeitsegment:	1988 - 2012	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use emedd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	306
14	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use emedd	56
15	13 or 14	307
16	random$.tw. or placebo$.mp. or double-blind$.tw. use emedd	2528384
17	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use emedd	494088
18	15 and 16 and 17	144

Tabelle 4-165: Suchstrategie für Embase Daily Alerts (emda)

Datenbankname:	**Embase Daily Alerts (emda)**	
Suchoberfläche:	OVID	
Datum der Suche:	09.07.2012	
Zeitsegment:	07.05.2012 – 06.07.2012	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
19	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use emda [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	22
20	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use emda	4
21	19 or 20	22
22	random$.tw. or placebo$.mp. or double-blind$.tw. use emda	2519900
23	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use emda	8523
24	21 and 22 and 23	8

Tabelle 4-166: Suchstrategie für Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr)

Datenbankname: **Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr)**
Suchoberfläche: OVID
Datum der Suche: 09.07.2012
Zeitsegment: 1991 – 2012
Suchfilter: keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
25	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use cctr [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	16
26	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use cctr	0
27	(random$ or placebo$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use cctr	398547
28	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use cctr	22348
29	25 and 27 and 28	12

Tabelle 4-167: Suchstrategie für Biosis Previews (b12o93)

Datenbankname: Biosis Previews (b12o93)
Suchoberfläche: OVID
Datum der Suche: 09.07.2012
Zeitsegment: 1993 - 2012
Suchfilter: keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use b12o93 [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	92
31	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use b12o93	11
32	30 or 31	92
33	(random$ or placebo$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use b12o93	425765
34	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use b12o93	265801
35	32 and 33 and 34	9

Tabelle 4-168: Suchstrategie für Derwent Drug File (derd)

Datenbankname:	**Derwent Drug File (derd)**	
Suchoberfläche:	OVID	
Datum der Suche:	09.07.2012	
Zeitsegment:	1964 - 2012	
Suchfilter:	keine Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
36	(linagliptin$ or "bi 1356" or bi1356).mp. use derd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	60
37	(trajenta or tradjenta or trazenta or ondero).mp. use derd	0
38	(random$ or placebo$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use derd	251103
39	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use derd	61982
40	36 and 38 and 39	19

Tabelle 4-169: Suchstrategie für alle Datenbanken

Alle Datenbanken:		
	MEDLINE , MEDLINE in process	
	Embase, Embase Daily Alerts	
	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
	Biosis	
	Derwent Drug File	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
41	6 or 12 or 18 or 24 or 29 or 35 or 40	245
42	remove duplicates from 41	155

Suche zu Abschnitt 4.3.2.1.1.2

Bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Sulfonylharnstoff versus Placebo (für indirekten Vergleich):

Tabelle 4-170: Suchstrategie für MEDLINE (mesd)

Datenbankname: **MEDLINE (mesd)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 1946 - 2012

Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use mesd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	8756
2	exp sulfonylurea compounds/ use mesd	15500
3	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use mesd	9588
4	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use mesd	959
5	1 or 2 or 3 or 4	21795
6	placebo$.mp. use mesd	150884
7	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. use mesd	786122
8	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use mesd	392555
9	5 and 6 and 7 and 8	425

Tabelle 4-171: Suchstrategie für MEDLINE in Process (prem)

Datenbankname: **MEDLINE in Process (prem)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Suchfilter: Keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
10	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use prem [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	287
11	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use prem	311
12	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use prem	7
13	10 or 11 or 12	548
14	placebo$.mp. use prem	5184
15	(random$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use prem	43664
16	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use prem	16810
17	13 and 14 and 15 and 16	24

Tabelle 4-172: Suchstrategie für Embase (emedd)

Datenbankname: **Embase (emedd)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 1988 - 2012

Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use emedd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	16527
19	exp sulfonylurea derivative/ use emedd	33345
20	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use emedd	20707
21	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use emedd	1474
22	18 or 19 or 20 or 21	36436
23	placebo$.mp. use emedd	240672
24	(random$ or double-blind$).tw. use emedd	720884
25	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use emedd	497095
26	22 and 23 and 24 and 25	934

Tabelle 4-173: Suchstrategie für Embase Daily Alerts (emda)

Datenbankname: **Embase Daily Alerts (emda)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 14.05.2012 – 09.07.2012

Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
27	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use emda [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	99
28	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use emda	145
29	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use emda	5
30	27 or 28 or 29	228
31	placebo$.mp. use emda	2235
32	(random$ or double-blind$).tw. use emda	12822
33	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use emda	7889
34	30 and 31 and 32 and 33	16

Tabelle 4-174: Suchstrategie für Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr)

Datenbankname: **Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 1991 – 2012

Suchfilter: keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
35	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use cctr [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	1037
36	exp sulfonylurea compounds/ use cctr	1157
37	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use cctr	1034
38	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use cctr	80
39	35 or 36 or 37 or 38	1757
40	placebo$.mp. use cctr	126629
41	(random$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use cctr	377940
42	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use cctr	22348
43	39 and 40 and 41 and 42	430

Tabelle 4-175: Suchstrategie für Biosis Previews (b12o93)

Datenbankname: Biosis Previews (b12o93)

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 1993 - 2012

Suchfilter: keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
44	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use b12o93 [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	6265
45	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use b12o93	8894
46	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use b12o93	136
47	44 or 45 or 46	13568
48	placebo$.mp. use b12o93	81378
49	(random$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use b12o93	405282
50	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use b12o93	265801
51	47 and 48 and 49 and 50	202

Tabelle 4-176: Suchstrategie für Derwent Drug File (derd)

Datenbankname: **Derwent Drug File (derd)**

Suchoberfläche: OVID

Datum der Suche: 10.07.2012

Zeitsegment: 1964 - 2012

Suchfilter: keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
52	(sulfonylurea$ or sulphonylurea$).mp. use derd [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, ot, nm, hw, rs, ui, sh, dm, mf, dv, kw]	3952
53	(glibenclamid$ or glyburid$ or glimepirid$ or gliclazid$ or gliquidon$).mp. use derd	9206
54	(diamicron or glimicron or vivazide or diabeta or micronase or glycron or glynase or gen-glybe or euglucon or gliben lich or manilil or amaryl or glimegamma or glurenorm).mp. use derd	481
55	52 or 53 or 54	11269
56	placebo$.mp. use derd	130118
57	(random$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp. use derd	225914
58	(diabet$ or T2DM or NIDDM).mp. use derd	61982
59	55 and 56 and 57 and 58	705

Tabelle 4-177: Suchstrategie für alle Datenbanken

	Alle Datenbanken: **MEDLINE , MEDLINE in process** **Embase, Embase Daily Alerts** **Cochrane Central Register of Controlled Trials** **Biosis** **Derwent Drug File**	
60	9 or 17 or 26 or 34 or 43 or 51 or 59	2736
61	remove duplicates from 60	1645

Bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Humainsulin versus Placebo (für indirekten Vergleich):

Da es keine Studie mit Linagliptin gab, die sich für einen indirekten Vergleich geeignet hätte, wurde keine Literaturrecherche durchgeführt.

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

Suchstrategie für Abschnitt 4.3.1.1.3

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	09.07.2012
Suchstrategie	Linagliptin OR bi 1356 OR bi1356
Filter	Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Study Type: Interventional Studies, Phase II, III, IV
Treffer	32

Tabelle 4-178: Geeignete und nicht geeignete Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in ClinicalTrials.gov

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
1	E6	Rekrutierend	Linagliptin in Combination With Metformin in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: metformin placebo; Drug: linagliptin placebo; Drug: metformin; Drug: placebo metformin; Drug: linagliptin NCT Number: NCT01438814 Other IDs: 1218.60, 2011-002276-16

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
2	E2	Rekrutierend	Efficacy and Safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 10773; Drug: linagliptin; Drug: BI 10773 linagliptin FDC; Drug: high dose BI 10773 placebo; Drug: low dose BI 10773 placebo; Drug: high dose FDC placebo; Drug: low dose FDC placebo; Drug: linagliptin placebo; Drug: BI 10773 high dose; Drug: BI 10773 low dose NCT Number: NCT01422876 Other IDs: 1275.1, 2011-000383-10
3	Geeignet	Rekrutierend	CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: glimepride placebo; Drug: linagliptin placebo; Drug: linagliptin; Drug: glimepiride NCT Number: NCT01243424 Other IDs: 1218.74, 2009-013157-15
4	E3	Rekrutierend	Linaglitpin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: metformin; Drug: linagliptin; Drug: linagliptin medium dose; Drug: metformin placebo NCT Number: NCT01512979 Other IDs: 1218.83, 2011-004158-24
5	E6	Rekrutierend	Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Diabetes Mellitus Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT01547104 Other IDs: ikfe-Lina-002, 2012-000179-17
6	E1	Rekrutierend	Finding a Safe and Effective Dose of Linagliptin in Peadiatric Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI1356 low dose; Drug: placebo; Drug: BI1356 high dose NCT Number: NCT01342484 Other IDs: 1218.56, 2009-017004-91
7	E6	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00309608 Other IDs: 1218.6, 2005-004597-24
8	E6	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of 3 Doses of BI1356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo; Drug: BI 1356 dose 3 once daily; Drug: BI 1356 dose 2 once daily; Drug: BI 1356 dose 1 once daily; Drug: Metformin NCT Number: NCT00328172 Other IDs: 1218.5
9	E1	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Linagliptin (BI 1356) in Black/African Americans With

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Type 2 Diabetes With a MTT Sub-study Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT01194830 Other IDs: 1218.75
10	Ist die für die Zweifachtherapie in diesem Dossier verwendete Studie 1218.20	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo identical to BI 1356 5mg; Drug: Placebo identical to Glimepiride 1mg or 2mg or 3mg or 4 mg; Drug: BI 1356; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00622284 Other IDs: 1218.20, 2007-004585-40
11	geeignet zur Bewertung des Nutzens	Abgeschlossen	BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptin; Drug: placebo NCT Number: NCT00602472 Other IDs: 1218.18, 2007-002450-28
12	E3	Abgeschlossen	Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) Plus Metformin in Type 2 Diabetes, Factorial Design Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 1356; Drug: BI 1356 + metformin; Drug: Bi 1356 + metformin; Drug: Metformin; Drug: metformin; Drug: matching placebo NCT Number: NCT00798161 Other IDs: 1218.46, 2008-001640-40
13	E3	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of B I1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Intervention: Drug: linagliptin NCT Number: NCT00601250 Other IDs: 1218.17, 2007-002457-24
14	E2	Rekrutierend	30 Week Parallel Group Comparison Study of Linagliptin + Pioglitazone (5+15, 5+30 and 5+45 mg) qd Versus Respective Monotherapies, Followed by 54 Week Comparison of 5mg+30mg and 5mg+45mg Versus Respective Monotherapies in Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Pioglitazone 15 mg; Drug: Pioglitazone 45 mg; Drug: Pioglitazone 30 mg; Drug: BI 1356 / Pioglitazone 15 mg FDC; Drug: BI 1356; Drug: BI 1356 / Pioglitazone 30 mg FDC; Drug: BI 1356 / Pioglitazone 45 mg FDC NCT Number: NCT01183013 Other IDs: 1264.3, 2008-008127-15
15	E6 (1. Phase)	Abgeschlossen	Safety and Efficacy of Linagliptin in Type-2-diabetes Mellitus Patients With Moderate to Severe Renal Impairment Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo; Drug: Glimepiride; Drug: Linagliptin NCT Number: NCT01087502 Other IDs: 1218.64, 2009-016971-31
16	E3	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptin; Drug: placebo NCT Number: NCT01084005 Other IDs: 1218.63, 2009-015255-25
17	E2	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Linagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo; Drug: Linagliptin NCT Number: NCT00954447 Other IDs: 1218.36, 2008-008296-33
18	E4	Noch nicht rekrutierend	Rapid Effects Linagliptin on Monocyte Polarization in Type 2 Diabetes Conditions: Type 2 Diabetes; Chronic Renal Failure Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT01617824 Other IDs: 2588P
19	E6	Abgeschlossen	Linagliptin 2.5 mg Twice Daily Versus 5 mg Once Daily as add-on Therapy to Twice Daily Metformin in Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptin low dose; Drug: placebo; Drug: linagliptin medium dose NCT Number: NCT01012037 Other IDs: 1218.62, 2009-013549-27
20	E3	Abgeschlossen	Japanese P III vs Voglibose and Placebo Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 1356; Drug: voglibose placebo; Drug: BI 1356 placebo; Drug: voglibose NCT Number: NCT00654381 Other IDs: 1218.23
21	E3	Abgeschlossen	Treatment of Type 2 Diabetes With Linagliptin 2.5 mg Bid + Metformin 500 or 1000 mg Bid and Metformin 1000 mg Bid Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin + metformin; Drug: Linagliptin+metformin; Drug: Metformin NCT Number: NCT00915772 Other IDs: 1218.52, 2008-008494-59
22	E5	Abgeschlossen	Linagliptin Open Label Comprehensive Safety Trial Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Metformin NCT Number: NCT01204294 Other IDs: 1218.78
23	E2	Abgeschlossen	Safety and Efficacy in Type 2 Diabetic Patients With Severe Chronic Renal Impairment, 5 mg BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo, Insulin Background Inclusive Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 1356; Drug: placebo NCT Number: NCT00800683 Other IDs: 1218.43, 2008-001569-27
24	E6	Abgeschlossen	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo (linagliptin); Drug: Sitagliptin; Drug: Placebo (sitagliptin); Drug: Linagliptin NCT Number: NCT00716092 Other IDs: 1218.37, 2007-007865-19

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
25	E2	Abgeschlossen	Randomized, Double-blind (db), Placebo-controlled 18 Week Study of Linagliptin (BI 1356) in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control on a Sulfonylurea Drug Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 1356; Drug: Placebo NCT Number: NCT00819091 Other IDs: 1218.35, 2008-003118-86
26	E3	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) Versus Placebo in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycemic Control Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptin; Drug: placebo NCT Number: NCT00621140 Other IDs: 1218.16, 2007-002448-10
27	1. Phase für indirekten Vergleich oder Bewertung des Nutzen geeignet	Abgeschlossen	A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Linagliptin Placebo; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00740051 Other IDs: 1218.50, 2007-007485-38
28	E3	Abgeschlossen	Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) as Monotherapy or in Combination in Type 2 DM Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptine 5 mg; Drug: linagliptine 5 mg and pioglitazone 30 mg NCT Number: NCT00736099 Other IDs: 1218.40, 2008-000750-13
29	E2	Abgeschlossen	Linagliptin Versus Placebo in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycaemic Control on Metformin in Combination With Pioglitazone Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT00996658 Other IDs: 1218.61, 2009-013289-20
30	E3	Abgeschlossen	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: placebo NCT Number: NCT01215097 Other IDs: 1218.65
31	E2	Abgeschlossen	Efficacy vs Placebo as Initial Combination Therapy With Pioglitazone Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: placebo + pioglitazone (30 mg); Drug: Linagliptin + pioglitazone (30 mg) NCT Number: NCT00641043 Other IDs: 1218.15, 2007-002456-41
32	E3	Abgeschlossen	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks, in Drug naïve or Previously Treated Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo

Nr.	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			NCT Number: NCT01214239 Other IDs: 1218.66

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in ClinicalTrials.gov

Ausschluß	Anzahl
E1	2
E2	7
E3	10
E4	1
E5	1
E6	7

Geeignet sind 4 Studien (Nr. 3 [1218.74], 10 [1218.20], 11 [1218.18] und 27 [1218.50]).

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	09.07.2012
Suchstrategie	Intervention: Linagliptin OR bi1356 OR bi-1356
Filter	Condition: Diabetes
Treffer	36

Tabelle 4-180: Geeignete und nicht geeignete Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
1218.6 Autorisiert	E6	EUCTR2005-004597-24-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered	17/02/2006

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
			orally once daily) over 12 weeks as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite metformin therapy, including an open-label glimepiride treatment arm.	
1218.5 Nicht rekrutierend	E6	EUCTR2006-002311-27-CZ	A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg administered orally once daily) over 12 weeks in drug naïve and treated patients with Type 2 diabetes with insufficient glycemic control (study includes an open-label metformin treatment arm)	22/08/2006
1218.16 Nicht rekrutierend	E3	EUCTR2007-002448-10-NL	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug naive or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control	11/12/2007
1218.18 Nicht rekrutierend	geeignet zur Bewertung des Nutzens	EUCTR2007-002450-28-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg) administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with a sulphonylurea	29/11/2007
1218.15 Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2007-002456-41-GR	A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group 24 week study to assess the efficacy and safety of BI 1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in drug naive or previously treated type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control. - Efficacy vs. PBO as initial combination therapy with pioglitazone	22/01/2008
1218.17 Nicht rekrutierend	E3	EUCTR2007-002457-24-FI	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	04/12/2007
1218.20 Nicht rekrutierend	Geeignet Ist die für die Zweifachtherapie im Dossier	EUCTR2007-004585-40-DE	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	08/11/2007

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
	verwendete Studie			
1218.37 Nicht rekrutierend	E6	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients	05/05/2008
1218.40 Nicht rekrutierend	E3	EUCTR2008-000750-13-FI	A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 1356 (5 mg) as monotherapy or in combination with other antidiabetic medications in type 2 diabetic patients.	16/05/2008
1218.46 Nicht rekrutierend	E3	EUCTR2008-001640-40-NL	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of BI 1356 2.5 mg + metformin 500 mg, or of BI 1356 2.5 mg + metformin 1000 mg, with the individual components of metformin (500 mg or 1000 mg twice daily), and BI 1356 (5.0 mg, once daily) over 24 weeks in drug naïve or previously treated (4 weeks wash-out and 2 weeks placebo run-in) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control	16/09/2008
1218.35 Autorisiert	E2	EUCTR2008-003118-86-HU	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 18 weeks in Type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control (HbA1c 7.0-10%) despite background therapy with a sulfonylurea drug	17/12/2008
1264.3 Autorisiert	E2	EUCTR2008-008127-15-LV	A randomised, double-blind parallel group study to compare the efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin 5 mg + pioglitazone 15 mg, 30 mg, or 45 mg, vs. monotherapy with pioglitazone (15 mg, 30 mg, or 45 mg) or linagliptin 5 mg once daily for 30 weeks, followed by a 54 week blinded trial period on linagliptin 5 mg + pioglitazone 30 or 45 mg versus pioglitazone monotherapy 30 or 45 mg or linagliptin 5 mg in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control on diet and exercise	20/05/2010
1218.36 Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2008-008296-33-FI	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy	19/05/2009
1218.52	E3	EUCTR2008-	A phase III randomised, double-blind parallel	08/04/2009

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
Nicht rekrutierend		008494-59-NL	group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg versus monotherapy with metformin 1000 mg over 54 weeks in type 2 diabetic patients previously completing the double-blind part of study 1218.46	
1218.74 CAROLINA Autorisiert	Geeignet	EUCTR2009-013157-15-NL	A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial. - CAROLINA	09/09/2010
1218.61 Autorisiert	E2	EUCTR2009-013289-20-FR	A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with pioglitazone	08/09/2009
1218.62 Nicht rekrutierend	E6	EUCTR2009-013549-27-BE	A randomised double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group study investigating the efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of maximal metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control	01/09/2009
1218.63 Nicht rekrutierend	E3	EUCTR2009-015255-25-NL	A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (age = 70 years) with insufficient glycaemic control (HbA1c = 7.0) despite metformin and/or sulphonylurea and/or insulin therapy	29/12/2009
1218.64 Autorisiert	E6 (1.Teil)	EUCTR2009-016971-31-FI	A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group safety and efficacy study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 12 weeks followed by a 40 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in drug naive or previously treated type 2 diabetic patients with moderate to severe renal impairment and insufficient glycaemic control	04/01/2010
1218.56	E1 Kinder	EUCTR2009-017004-91-PL	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose finding study	28/02/2011

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
Autorisiert			of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 17 years of age, with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite treatment with diet and exercise alone	
1275.1 Autorisiert	E2	EUCTR2011-000383-10-EE	Efficacy and safety of BI 10773/BI 1356 Fixed Dose Combination iin treatment naïve and metformin treated type 2 diabetes patients	16/06/2011
1218.60 Autorisiert	E6	EUCTR2011-002276-16-DE	Linagliptin in combination with metformin in treatment naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control	07/09/2011
IIS IKFE Autorisiert	E6	NCT01547104	Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	22/02/2012
1218.6 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E6	NCT00309608	Efficacy and Safety of BI 1356 BS in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes	31/03/2006
1218.5 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E6	NCT00328172	Efficacy and Safety of 3 Doses of BI1356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients	18/05/2006
1218.23 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E3	NCT00654381	Japanese P III vs Voglibose and Placebo	03/04/2008
1218.50 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	1. Phase für indirekten Vergleich oder Bewertung des Nutzen geeignet	NCT00740051	A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate	21/08/2008
1218.35 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E2	NCT00819091	Randomized, db, Placebo-controlled 18 Week Study of BI 1356 in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control on a Sulfonylurea Drug	07/01/2009
1218.55 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E6	NCT00935220	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Trial With Linagliptin (BI 1356) 5mg in African American Type 2 Diabetic Patients	01/07/2009
1218.43	E2+3	NCT00800683	Safety and Efficacy in Type 2 Diabetic Patients With Severe Chronic Renal	01/12/2008

Studie / Status	Nicht erfüllter Einschluss-grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
Nicht rekrutierend, abgeschlossen			Impairment, 5 mg BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo, Insulin Background Inclusive	
1218.75 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E1	NCT01194830	Efficacy and Safety of Linagliptin (BI 1356) in Black/African Americans With Type 2 Diabetes With a MTT Sub-study	02/09/2010
1218.78 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E5	NCT01204294	Linagliptin Open Label Comprehensive Safety Trial	16/09/2010
1218.66 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E3	NCT01214239	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks, in Drug naïve or Previously Treated Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control	28/09/2010
1218.65 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E3	NCT01215097	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy	28/09/2010
1288.19 Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E4	NCT01383356	Comparison of the Bioavailability of Metformin Between Medium Dose Linagliptin/Metformin Tablets and Medium Dose Glucophage Tablet Given With Linagliptin Tablet	27/06/2011
1218.83 Rekrutierend	E3	NCT01512979	Linaglitpin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes	16/01/2012

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO

Ausschluss	Anzahl
E1	2
E2	8
E3	10
E4	1
E5	1
E6	10

Geeignet sind 4 Studien (1218.18, 1218.20, 1218.50 und 1218.74).

Die Suche in clinicalstudyresults.org wurde nicht durchgeführt da die Seite nicht verfügbar war bzw. ist.

Suchstrategie für Abschnitt 4.3.2.1.1.3

Sulfonylharnstoffe

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.07.2012
Suchstrategie	(glyburide OR glibenclamide OR glimepiride OR gliclazide OR gliquidone) AND placebo
Filter	Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Study Type: Interventional Studies, Phase II, III, IV
Treffer	47

Tabelle 4-182: Für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommende Studien aus der Suche in ClinicalTrials.gov

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
1	E2	Abgeschlossen	To Compare the Effect of a Subcutaneous Canakinumab Administration to Placebo in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Patients With Type 2 Diabetes With Differing *Baseline* Diabetes Therapies Conditions: Type 2 Diabetes Mellitus; Impaired Glucose Tolerance Interventions: Drug: Canakinumab 150 mg; Drug: Placebo to Canakinumab NCT Number: NCT01068860 Other IDs: CACZ885I2207
2	E3	Abgeschlossen	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229) Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: sitagliptin phosphate; Drug: Comparator: placebo to pioglitazone; Drug: Comparator: placebo to sitagliptin; Drug: Comparator: pioglitazone; Drug: Comparator: glimepiride or gliclazide; Drug: Comparator: metformin; Drug: Comparator: pioglitazone rescue therapy NCT Number: NCT01076075 Other IDs: MK-0431-229, 2010_513
3	E3	Abgeschlossen	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: liraglutide; Drug: glibenclamide; Drug: placebo NCT Number: NCT00393718 Other IDs: NN2211-1700
4	E2	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of TAK-875 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: TAK-875; Drug: Glimepiride; Drug: Placebo NCT Number: NCT01007097 Other IDs: TAK-875_201, U1111-1111-1019
5	E2	Rekrutierend	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211) Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Sitagliptin; Drug: Atorvastatin; Other: Placebo to sitagliptin; Other: Placebo to atorvastatin; Drug: Metformin; Drug: Glimepiride; Drug: Placebo to glimepiride NCT Number: NCT01477853 Other IDs: 0431E-211
6	E2	Abgeschlossen	The Effect of Liraglutide on Endothelial Function in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: liraglutide; Drug: placebo; Drug: glimepiride NCT Number: NCT00620282 Other IDs: NN2211-1799
7	E2	Abgeschlossen	Effect of Liraglutide or Glimepiride Added to Metformin on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: liraglutide; Drug: placebo; Drug: glimepiride; Drug: metformin NCT Number: NCT00614120 Other IDs: NN2211-1796
8	E2	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: vildagliptin; Drug: Glimepiride; Drug: LAF237 placebo NCT Number: NCT00099944 Other IDs: CLAF237A2305
9	E2	Abgeschlossen	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Combination With Sulfonylurea in Type 2 Diabetic Patients Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Device: ASP1941; Drug: Placebo; Drug: Sulfonylurea NCT Number: NCT01242215 Other IDs: 1941-CL-0109
10	E2	Rekrutierend	CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: linagliptin; Drug: glimepiride; Drug: linagliptin placebo; Drug: glimepride placebo NCT Number: NCT01243424 Other IDs: 1218.74, 2009-013157-15

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
11	E2	Aktiv, nicht rekrutierend	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes Conditions: Type 2 Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitu Interventions: Biological: albiglutide; Drug: sitagliptin; Drug: glimepiride; Drug: metformin NCT Number: NCT00838903 Other IDs: 112753
12	E6	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Placebo; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00309608 Other IDs: 1218.6, 2005-004597-24
13	E2	Aktiv, nicht rekrutierend	Efficacy and Safety of BI 10773 With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: BI 10773; Drug: Glimepiride; Drug: Placebo NCT Number: NCT01167881 Other IDs: 1245.28, 2009-016244-39
14	E5 Für 2.Phase	Abgeschlossen	Safety and Efficacy of Linagliptin in Type-2-diabetes Mellitus Patients With Moderate to Severe Renal Impairment Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Glimepiride; Drug: Placebo; Drug: Linagliptin NCT Number: NCT01087502 Other IDs: 1218.64, 2009-016971-31
15	E2	Aktiv, nicht rekrutierend	A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: metformin + glimepiride + pioglitazone + albiglutide placebo; Biological: metformin + glimepiride + pioglitazone placebo + albiglutide; Drug: metformin + glimepiride + pioglitazone placebo + albiglutide placebo NCT Number: NCT00839527 Other IDs: 112757
16	E2	Rekrutierend	Study To Understand Efficacy And Safety Of Investigational Agent (PF-04937319) Compared To Approved Agent (Glimepiride) In Patients With Diabetes On Metformin Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo; Drug: PF-04937319 10 mg; Drug: PF-04937319 50 mg; Drug: PF-04937319 100 mg; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT01517373 Other IDs: B1621002
17	E2	Abgeschlossen	Glibenclamide (Dose to be Titrated From Starting Dose of 5mg om) Plus Rosiglitazone 4mg om (Increased to 8mg om After 6 Months) and vs Glibenclamide (Dose to be Titrated With Starting Dose of 5mg om) Plus Placebo, Administered to Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Intervention: Drug: titration NCT Number: NCT01045590

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Other IDs: 100684
18	E2	Abgebrochen	A Study of LY2599506 (Oral Agent Medication: Glucokinase Activator 1) in Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: LY2599506; Drug: Glyburide; Drug: Placebo NCT Number: NCT01029795 Other IDs: 13272, I2Q-MC-GMAJ
19	E2	Abgebrochen	To Evaluate the Effect of Liraglutide Versus Glimepiride (Amaryl®) on Haemoglobin A1c Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: liraglutide; Drug: glimepiride; Drug: placebo NCT Number: NCT00294723 Other IDs: NN2211-1573
20	E2 Geeignet für direkten Vergleich add on Metformin	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Placebo identical to BI 1356 5mg; Drug: Placebo identical to Glimepiride 1mg or 2mg or 3mg or 4 mg; Drug: BI 1356; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00622284 Other IDs: 1218.20, 2007-004585-40
21	E5	Abgeschlossen	Comparison of Liraglutide and Glimepiride on Blood Sugar Control in Subjects With Type 2 Diabetes Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: placebo; Drug: NNC 90-1170; Drug: glimepiride NCT Number: NCT01509755 Other IDs: NN2211-1310
22	E2	Rekrutierend	Ranolazine When Added to Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Ranolazine; Drug: Placebo NCT Number: NCT01494987 Other IDs: GS-US-259-0110
23	E5 2. Phase	Abgeschlossen	A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Linagliptin; Drug: Linagliptin Placebo; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00740051 Other IDs: 1218.50, 2007-007485-38
24	E2	Abgeschlossen	To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: liraglutide; Drug: metformin; Drug: glimepiride; Drug: placebo NCT Number: NCT00318461 Other IDs: NN2211-1572
25	E2	Abgeschlossen	Effect of Liraglutide as add-on to Metformin Compared to Either Liraglutide or Metformin Alone, or to a Combination of Metformin and a SU Agent in Subjects With Type 2 Diabetes Conditions: Diabetes; Diabetes Mellitus, Type 2

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Interventions: Drug: NNC 90-1170; Drug: metformin; Drug: placebo; Drug: glimepiride NCT Number: NCT01511172 Other IDs: NN2211-1499
26	E2	Rekrutierend	Vildagliptin add-on to Glimepiride Versus Placebo Added to Glimepiride in Type 2 Diabetes Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: vildagliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT01357252 Other IDs: CLAF237A23154
27	E2	Abgebrochen	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) on Background Therapy With Glimepiride With or Without Metformin Condition: Diabetes Mellitus, Type II Interventions: Drug: Dutogliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT00947557 Other IDs: DUT-MD-303
28	E2	Aktiv, nicht rekrutierend	Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Vildagliptin; Drug: Placebo NCT Number: NCT01233622 Other IDs: CLAF237A23152, EudraCT 2010-021097-11
29	E2	Abgeschlossen	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas Condition: Diabetes Interventions: Drug: Saxagliptin; Drug: Glyburide; Drug: Placebo; Drug: Metformin NCT Number: NCT00313313 Other IDs: CV181-040
30	E2	Abgeschlossen	Comparative Study of HOE490 O (Glimepiride and Metformin) Compared With Placebo on Top of Glimepiride Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Metformin; Drug: placebo; Drug: Glimepiride (HOE490) NCT Number: NCT00924573 Other IDs: EFC10846, HOE490/4045
31	E2	Abgeschlossen	Study of Alogliptin Combined With Sulfonylurea in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Alogliptin and glyburide; Drug: Glyburide NCT Number: NCT00286468 Other IDs: SYR-322-SULF-007, 2005-004667-36, U1111-1113-8506
32	E3	Abgeschlossen	Blood Pressure and Glucose Lowering for the Prevention of Vascular Disease in High Risk Patients With Type 2 Diabetes Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Perindopril-indapamide; Drug: Gliclazide MR-based glucose lowering NCT Number: NCT00145925 Other IDs: ADVANCE

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
33	E2	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients Condition: Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent Interventions: Drug: dapagliflozin; Drug: Glimepiride; Drug: metformin hydrochloride; Drug: pioglitazone hydrochloride; Drug: Rosiglitazone NCT Number: NCT00680745 Other IDs: D1690C00005
34	E2	Abgebrochen	Efficacy and Safety of TAK-559 Combined With Glyburide in Treating Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: TAK-559 and glyburide; Drug: Glyburide NCT Number: NCT00759720 Other IDs: 01-02-TL-559-013, U1111-1127-8392
35	E2	Abgeschlossen	Efficacy and Safety of Alogliptin Used in Combination With Sulfonylurea in Participants With Type 2 Diabetes in Japan Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Alogliptin and glimepiride; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT01318083 Other IDs: SYR-322/CCT-005, UMIN000001393, JapicCTI-080626, U1111-1119-6261
36	E2	Abgeschlossen	Anti-Diabetic Effect of Gynostemma Pentaphyllum Tea as add-on Therapy With Sulfonylureas in Type 2 Diabetic Patients Condition: Type 2 Diabetes Interventions: Dietary Supplement: GP group; Dietary Supplement: Placebo group NCT Number: NCT00808860 Other IDs: Diabetes II-Study 2, Study 2
37	E2	Abgeschlossen	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Condition: Type 2 Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Placebo; Drug: Sitagliptin phosphate NCT Number: NCT00363519 Other IDs: ONO-5435-09
38	E2	Abgeschlossen	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035) Condition: Diabetes Mellitus, Type 2 Interventions: Drug: Comparator: Sitagliptin; Drug: Comparator: Placebo; Drug: Comparator: Pioglitazone NCT Number: NCT00106704 Other IDs: 2005_009, MK0431-035
39	E2	Abgeschlossen	Efficacy of Pioglitazone Compared to Glyburide in Treating Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Cardiac Disease Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Pioglitazone; Drug: Glyburide NCT Number: NCT00521742 Other IDs: 01-00-TL-OPI-520, U1111-1114-1616
40	E2	Abgebrochen	GALLANT 7 Tesaglitazar Add-on to Sulphonylurea Condition: Type 2 Diabetes

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Interventions: Drug: Tesaglitazar 0.5 or 1 mg; Drug: Glibenclamide 2.5, 5, 10 or 15 mg NCT Number: NCT00251940 Other IDs: D6160C00032, EudraCT No 2004-001144-71
41	E2	Abgeschlossen	Efficacy of Pioglitazone and Glimepiride Combination Therapy in Treating Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Pioglitazone and Glimepiride; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00770952 Other IDs: ATS K020, 2006-002271-41, D-PIO-112, U1111-1114-3221
42	E2	Abgeschlossen	Efficacy of Pioglitazone/Metformin Combination Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. Conditions: Diabetes Mellitus; Dyslipidemias Interventions: Drug: Pioglitazone and Metformin; Drug: Glimepiride and Metformin NCT Number: NCT00770653 Other IDs: ATS K024, 2006-004455-37, D-PIO-114, U1111-1114-1678
43	E2	Abgebrochen	Safety Comparison of Pioglitazone and Glyburide in Type 2 Diabetes Subjects With Mild to Moderate Congestive Heart Failure Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Pioglitazone; Drug: Glyburide NCT Number: NCT00521820 Other IDs: 01-00-TL-OPI-504, U1111-1114-1029
44	E2	Abgeschlossen	Efficacy Study of Pioglitazone and Glimepiride on the Rate of Progression of Atherosclerotic Disease. Condition: Diabetes Mellitus Interventions: Drug: Pioglitazone; Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00225264 Other IDs: 01-02-TL-OPI-518, U1111-1114-2799
45	E2	Abgeschlossen	Safety Study of Pioglitazone Compared To Glyburide on Liver Function Conditions: Diabetes Mellitus; Liver Interventions: Drug: Pioglitazone; Drug: Glyburide NCT Number: NCT00494312 Other IDs: 01-00-TL-OPI-506, U1111-1114-1564
46	E2	Abgeschlossen	Evaluate the Role of Adding Amaryl to Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Unresponsive to Maximum Dose Metformin & Thiazolidinedione Condition: Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent Intervention: Drug: Glimepiride NCT Number: NCT00044447 Other IDs: HOE490/4033
47	E2	Abgeschlossen	PPAR-COMBO With Sulfonylurea Condition: Metabolics Diabetes Nos Intervention: Drug: Muraglitazar NCT Number: NCT00162175

Nr.	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Status	Studientitel und -details
			Other IDs: CV168-021

Tabelle 4-183: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Suche in ClinicalTrials.gov

Ausschluss	Anzahl
E1	0
E2	41
E3	3
E4	0
E5	3
E6	0
Gesamt	47

Es wurde keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigenVergleichstherapie Sulfonylharnstoff in der Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten identifiziert.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.07.2012
Suchstrategie	Intervention: Placebo AND glyburide OR glibenclamide OR glimepiride OR gliclazide OR gliquidone
Treffer	41

Tabelle 4-184: Für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommende Studien aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO

Nr.	Status	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Registrierung
1	Rekrutierend	E2	ISRCTN70770260	Study of Glucophage® SR iin patients with type 2 diabetes and moderate Kidney dysfunction	07/03/2012
2	Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E2	IRCT201112252288N5	Study on effects of artichoke in treatment of hypercholesterolemic type 2 diabetic patients	2011-12-31
3	Rekrutierend	E2	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211)	19/11/2011
4	Autorisiert	E2	EUCTR2011-003600-20-HU	Sitagliptin with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control on metformin monotherapy.	02/11/2011
5	Autorisiert	E2	EUCTR2009-013157-15-NL	A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. The CAROLINA Trial. - CAROLINA	09/09/2010
6	Autorisiert	E2	EUCTR2010-020234-26-GB	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control	26/08/2010
7	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2010-021097-11-DE	A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes	28/07/2010
8	Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E2	ISRCTN51336867	The effects of metformin on vascular function and adipocyte AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in type 2 diabetes	29/06/2010
9	Autorisiert	E2	EUCTR2009-016244-39-NL	A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment	29/04/2010
10	Autorisiert	E2	EUCTR2009-016971-31-FI	A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group safety and efficacy study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 12 weeks followed by a 40 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in drug naive or previously treated type 2 diabetic patients with moderate to severe renal impairment and insufficient glycaemic control	04/01/2010
11	Nicht	E2	EUCTR2009-	A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-	16/12/2009

Nr.	Status	Nicht erfüllter Einschlussgrund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Registrierung
	rekrutierend		016007-39-CZ	Blind, Active-Controlled Study of LY2599506 Given as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - GMAJ	
12	Nicht rekrutierend, abgebrochen	E2	NCT01029795	A Study of LY2599506 (Oral Agent Medication: Glucokinase Activator 1) in Type 2 Diabetes Mellitus	09/12/2009
13	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2009-012816-41-SE	A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Phase IIIb/IV Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Saxagliptin Compared to Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Generation	15/07/2009
14	Rekrutierend	E1	NCT00942552	Treatment of Mild Gestational Diabetes With Glyburide Compared to Placebo	02/07/2009
15	Autorisiert	E2	EUCTR2009-009320-36-NO	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea)	23/06/2009
16	Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E2	JPRN-UMIN000001393	A Phase 2/3 Study of SYR-322 as an Add-on to a Sulfonylurea	01/04/2009
17	Autorisiert	E2	EUCTR2008-007660-41-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	23/03/2009
18	Nicht rekrutierend	E2	NCT00839527	A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes	05/02/2009
19	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2008-005616-40-SE	A Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Arm Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0941 Compared to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy - MK-0941 Compared to Glimepiride as Add-on Therapy to Metformin	09/12/2008
20	Nicht rekrutierend	E6	EUCTR2008-002647-16-GB	Assessment of blood glucose profile in type 2 diabetic patients after a one-week treatment with gliclazide 60 mg MR using both the glycaemic Holter method and multiple blood glucose samples. A double-blind, randomized, parallel	04/11/2008

Nr.	Status	Nicht erfüllter Einschluss grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
				group, placebo-controlled, exploratory study.	
21	Nicht rekrutierend	E1	NCT00744965	Treatment of Mild Gestational Diabetes With Glyburide Versus Placebo	29/08/2008
22	Autorisiert	E2	EUCTR2008-001092-29-SE	"Effect of glimepiride on glycemic control in patients with typ 2 diabetes treated with insulin and metfromin"	04/08/2008
23	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2007-000145-35-DE	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin	11/02/2008
24	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2007-004585-40-DE	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy	08/11/2007
25	Nicht rekrutierend	E6	EUCTR2007-003808-35-GB	Dose ranging study of S 44497 administered orally once daily for four weeks in type 2 diabetic patients. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, phase II study versus placebo and glimepiride and sitagliptin.	05/09/2007
26	Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E1	NCT00515801	Sulfonylurea Effects on Glucagon Regulation During Hypoglycemia in Type 1 DM	13/08/2007
27	Autorisiert	E1	EUCTR2007-000497-23-GB	Do sulphponylureas preserve cortical function during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness? - Do Sulphonylureas preserve cortical function during hypoglycaemia?	09/03/2007
28	Nicht rekrutierend, abgeschlossen	E2	NCT00393718	Effect of Liraglutide on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes	27/10/2006
29	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2006-002245-36-CZ	A Phase 3, 24-Week, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin in Combination with Metformin or Technosphere®/Insulin Alone Versus 2 Oral Anti-Diabetic Agents (Metformin and a Secretagogue) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Sub-Optimally Controlled on Combination Metformin and a Secretagogue	13/10/2006
30	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2006-002271-41-DE	Effects of Pioglitazone in Combination with Glimepiride in Comparison to Glimepiride Monotherapy on Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes mellitus	10/08/2006
31	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2006-001240-30-BE	Long term double blind comparison of gliclazide MR (30 to 120 mg daily per os) and rosiglitazone (4 to 8 mg daily per os) given in combination with metformin in type 2 diabetic	08/08/2006

Nr.	Status	Nicht erfüllter Einschluss grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
				patients.A 2-year international, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study followed by a 2-year double blind extension. - ENDORSE	
32	Nicht rekrutierend abgeschlossen	E2	NCT00313313	A Study of Saxagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Blood Sugar Control With Sulfonylureas	10/04/2006
33	Autorisiert	E6	EUCTR2005-004597-24-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (1mg, 5mg and 10mg administered orally once daily) over 12 weeks as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite metformin therapy, including an open-label glimepiride treatment arm.	17/02/2006
34	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2005-003414-15-FI	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-1): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride versus glimepiride monotherapy versus glimepiride and rosiglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes A six-month double-blind, double-dummy, randomised, active control, parallel-group, multi-centre, multi-national trial	14/02/2006
35	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2005-003417-32-IE	Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD-2): Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy versus metformin and glimepiride combination therapy in subjects with type 2 diabetes. A six-month double-blind, double-dummy, randomised, active control, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an 18 months trial extension period	09/01/2006
36	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2004-005243-97-HU	A Parallel-Group, Multi-Centre, Active-Controlled (Glibenclamide) Long Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (GALLEX 4) - GALLEX 4	25/11/2005
37	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2005-000093-50-SE	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Alone or in Combination with Metformin - MK-0431 Add-on to Glimepiride Study	03/03/2005
38	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2005-000407-34-NO	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate	23/02/2005

Nr.	Status	Nicht erfüllter Einschluss grund / geeignet	Haupt ID	Studientitel	Datum der Regis-trierung
				Glycemic Control - MK-0431 and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	
39	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2004-004559-21-FI	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy	27/01/2005
40	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2004-000540-24-DK	A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naïve patients with type 2 diabetes	24/11/2004
41	Nicht rekrutierend	E2	EUCTR2004-001546-32-FI	A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to placebo as add-on therapy to glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sulfonylurea monotherapy	07/07/2004

Tabelle 4-185: Zusammenfassung der nicht geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Suche in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO

Ausschluss	Anzahl
E1	4
E2	34
E3	0
E4	0
E5	0
E6	3
Gesamt	41

Es wurde keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigenVergleichstherapie Sulfonylharnstoff in der Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten identifiziert.

Die Suche in clinicalstudyresults.org wurde nicht durchgeführt da die Seite nicht verfügbar war bzw. ist.

Humaninsulin

Da keine Studie mit Linagliptin vorlag, die sich für einen adäquaten indirekten Vergleich geeignet hätte, wurde keine Studienregistersuche für Humaninsulin durchgeführt.

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.

Zu Abschnitt 4.3.1.1.2

1. Kawamori R., Inagaki N., Araki E., et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. Diabetes Obes. Metab. 2012;14(4):348-357.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

2. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J.. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: A 24-week randomized study. Diabet. Med. 2011;28(11):1352-1361.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

3. Horie Y., Kanada S., Watada H., et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Tolerability Profiles of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin: A 4-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Study in Japanese Type 2 Diabetes PatientsData from this study were presented, in part, at the American Diabetes Association, 68th Scientific Sessions, San Francisco, C. Clin. Ther. 2011;33(7):973-989.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

4. Rendell M., Chrysant S.G.. Review of the safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Postgrad. Med. 2011;123(4):183-186.

Ausschlussgrund: A3 erfüllt.

5. Gomis R., Espadero R.-M., Jones R., Woerle H.J., Dugi K.A.. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes. Metab. 2011;13(7):653-661.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

6. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A., Ritzhaupt A., Graefe-Mody U., Dugi K.A.. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes. Metab. 2011;13(6):542-550.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

7. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.-J., Dugi K.A.. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Obes. Metab. 2011;13(3):258-267.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

8. Taskinen M., Rosenstock J., Tamminen I., et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes. Metab. 2011;13(1):65-74.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

9. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A., et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. Diabet. Med.. 2010;27(12):1409-1419.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

10. Horie Y., Hayashi N., Dugi K., Takeuchi M.. Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo. Trials. 2009;10:82.

Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.

11. Heise T., Graefe-Mody E.U., Huttner S., Ring S., Trommeshauser D., Dugi K.A.. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. Diabetes Obes. Metab. 2009;11(8):786-794.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

12. Haak T., Meinicke T., Jones R., Weber S., Eynatten M.V., Woerle H.-J.. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes. Metab. 2012; 14(6): 565-574.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

13. Gomis R., Owens D.R., Taskinen M.-R., Del Prato S., Patel S., Pivovarova A., Schlosser A., Woerle H.-J. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: Up to 2years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract. 2012; in Druck.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

14. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., Bhattacharya S., Patel S., von Eynatten M., Dugi K.A., Woerle H.-J.2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012: in Druck.

In dieser Veröffentlichung werden die Daten der 1218.20 Studie präsentiert, die im Detail in diesem Modul dargestellt sind.

Zu Abschnitt 4.3.2.1.1.2

Sulfonylharnstoffe

1. Bautista J L, Bugos C L, George D, Tracy A W. The efficacy and safety of Amaryl as compared to placebo in Mexican-Americans with type 2 diabetes inadequately controlled by exercise and diet alone. Diabetes. 2000;49(Suppl. 1):A353.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

2. Birkeland K.I., Furuseth K., Melander A., Mowinckel P., Vaaler S.. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide: Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care. 1994;17(1):45-49.

Ausschlussgrund: E4 nicht richtig erfüllt.

3. Ebeling P., Teppo A.-M., Koistinen H.A., Koivisto V.A.. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. Metab. Clin. Exp.. 2001;50(3):283-287.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

4. Fischer S., Patzak A., Reitzsch H., et al. Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes. Metab. 2003;5(1):38-44.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

5. Garber A.J., Larsen J., Schneider S.H., Piper B.A., Henry D.. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metabol. 2002;4(3):201-208.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

6. Gomis R, Raptis SA, Ravella R. Appropriate timing of glimepiride administration in patients with type 2 diabetes millitus: a study in Mediterranean countries. Endocrine. 2000;13(1):117-21.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

7. Groop P.H., Groop L., Totterman K.J., Pelkonen R. Metabolic effects of glibenclamide and glipizide in patients with type 2 diabetes. Acta Endocrinol. 1982;100(SUPPL.247):25.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

8. Grunberger G.. Continuous versus intermittent sulphonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drug Saf. 1993;9(4):249-253.

Ausschlussgrund: A3 wird erfüllt.

9. Grunberger G.. Maintenance of sulfonylurea responsiveness in NIDDM: Randomized double- blind study of intermittent glyburide therapy. Diabetes Care. 1992;15(5):696-699.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

10. Gudat U., Bungert S., Kemmer F., Heinemann L.. The blood glucose lowering effects of exercise and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med.. 1998;15(3):194-198.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

11. Haffner SM, Hanefeld M, Fischer S, Fucker K, Leonhardt W. Glibenclamide, but not acarbose, increases leptin concentrations parallel to changes in insulin in subjects with NIDDM. Diabetes Care. 1997;20(9):1430-1434.

Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.

12. Hanefeld M., Haffner S.M., Menschikowski M., et al. Different effects of acarbose and glibenclamide on proinsulin and insulin profiles in people with Type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 2002;55(3):221-227.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

13. Hoffmann J., Spengler M.. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients: The Essen Study. Diabetes Care. 1994;17(6):561-566.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

14. Irsigler K., Ogris E., Steinhardt T., Braendle J., Regal H., Zdolsek I. Vergleich von Glibenclamid, Gliquidon, Glisoxepid und Plazebo an erwachsenen Diabetikern mit unterschiedlichem Schweregrad des Diabetes. Wien. klin. Wochenschr. 1979;91(No.16):541-550.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

15. Johnston P.S., Lebovitz H.E., Coniff R.F., Simonson D.C., Raskin P., Munera C.L.. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998;83(5):1515-1522.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

16. Kahn S.E., Montgomery B., Howell W., et al. Importance of early phase insulin secretion to intravenous glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001;86(12):5824-5829.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

17. Kovacevic I., Profozic V., Skrabalo Z., et al. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. Diabetol. Croat. 1997;26(2):83-89.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

18. Omar MA, Seedat MA, Hillebrand I. The clinical efficacy of a second-generation alpha-glucosidase inhibitor in non-insulin-dependent diabetic patients. SAMJ, S. Afr. med. J. 1987;71(7):422-3.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

19. Rosenstock J., Samols E., Muchmore D.B., Schneider J.. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: A double-blind placebo- controlled study of NIDDM patients. Diabetes Care. 1996;19(11):1194-1199.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

20. Smith S.A., Porter L.E., Biswas N., Freed M.I.. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89(12):6048-6053.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

21. Toyota T, Fukao A, Kaneko T, Suda T, Maruhama Y, Sato J, et al. [Clinical Evaluation of Glimepiride (HOE490) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Double-Blind Placebo-Controlled Study/Phase III Additional Study] Insurin Hi Izongata Tonyobyo ni Taisuru Gurimepirido (HOE490) no Rinsho Hyoka: Shokuji Ryoho o Taisho to Shita Niju Moken Hikaku Shiken/Dai III So Shiken (Tsuika Shiken). Rinsho Iyaku (Journal of Clinical Therapeutics and Medicines). 1997;13 (17):4457-78.

Ausschlussgrund: E7 nicht erfüllt.

22. Williams S., Abbott D., Morfis L., Manwaring P., Diamond T., Howes L.G.. Effects of glibenclamide on blood pressure and cardiovascular responsiveness in non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Hypertens. 1998;16(5):705-711.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

23. Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P., et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. Diabetes Res. Clin. Pract. 2010;89(2):126-133.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

24. Lindblad U., Lindberg G., Mansson N.-O., et al. Can sulphonylurea addition to lifestyle changes help to delay diabetes development in subjects with impaired fasting glucose? The Nepi ANtidiabetes StudY (NANSY). Diabetes Obes. Metab. 2011;13(2):185-188.

Ausschlussgrund: E4 wird nicht erfüllt.

25. Burant C.F., Viswanathan P., Marcinak J., et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;379:1403-1411.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

26. Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghaee R, Dabaghian FH. Anti-hyperglycemic and Anti-hypercholesterolemic Effects of Aloe vera Leaf Gel in Hyperlipidemic Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. Planta Med. 2012;78(4):311-316.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

27. Nauck M., Frid A., Hermansen K., et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):84-90.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

28. Britton M E, Denver A E, Mohamed Ali V, Yudkin J S. Effects of glimepiride vs glibenclamide on ischemic heart disease risk factors and glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin.Drug Invest.. 1998;16(No. 4):303-317.

Ausschlussgrund: E6 nicht erfüllt.

29. Stuart C.A., Gilkison C.R., Carlson R.F.. Effect of adding a sulfonylurea in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus previously well controlled with insulin. Endocr Pract. 1997;3(6):344-348.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

Humaninsulin

Da keine Studie Linagliptin- Studie identifiziert werden konnte, die sich für einen adäquaten indirekten Vergleich geeignet hätte, wurde keine Literaturrecherche für Humaninsulin durchgeführt.

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.

Tabelle 4-186 (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 4-187 (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						
Linagliptin						
1218.56	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01342484]	Nein
1218.60	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=1218.60]	Nein
1218.61	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=1218.61]	Nein
1218.64	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01087502]	Nein
1218.65	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01215097]	Nein
1218.66	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01214239]	Nein
1218.74	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424]	Nein
1218.83	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=1218.83]	Nein
1264.3	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183013]	Nein
1275.1	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [http://clinicaltrial	Nein

					s.gov/ct2/show/NCT01422876?term=1275.1&rank=1]	

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.

Tabelle 4-188 (Anhang): Studienpool, laufende Studien –für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsert e Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Sulfonylharnstoffe						
placebokontrolliert						
EUCTR 2010-020234-26-GB	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB]	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

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

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-189 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 4-189 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.20

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziele waren die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5 mg/Tag) vs. Glimepirid (1 – 4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ungenügender Blutzuckerkontrolle unter einer Vortherapie mit Metformin allein oder Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum Hypothesen nach 104-wöchiger Behandlung: Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid in Bezug auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, multinational, randomisiert, doppelblind, double dummy, Parallelgruppen, mit aktiver Vergleichsgruppe. Behandlungsdauer 104 Wochen nach 6-wöchiger Auswaschphase (Patienten, die mit Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren) und einer 2-wöchigen Placebo-*run-in*-Phase und gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Durch *Amendments* zum Prüfplan wurden die folgenden für die Methodik relevanten Änderungen vorgenommen: Definition von Leberenzymerhöhungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und die Niere betreffende Ereignisse als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (events of interest) Anpassung der Definition der Hypoglykämie an neue *Guidelines* der FDA und EMA Einführung zusätzlicher Zeitpunkte für die Bestimmung von Biomarkern Aktualisierung der *event adjudication endpoints* anhand der Empfehlungen des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* July 2008. Ergänzung konfirmatorischer Hypothesen für die geplante Zwischenauswertung Änderung der Fallzahl aufgrund neuer Erkenntnisse zur Wirksamkeit der DPP-4-Inhibitoren Hinzufügung zweier wesentlicher sekundärer Endpunkte (Körpergewicht und hypoglykämische Ereignisse) – hierarchische Testung auf Überlegenheit von Linagliptin Hinzufügung der Bestimmung von α-Insulin, α-GAD65, α-IA-2 und α-ICA zur Untersuchung des Einflusses von Linagliptin bzw. Glimepirid auf die β-Zell-Autoimmunität

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Nationale *Amendments* zum Prüfplan, die Ein- bzw. Ausschlusskriterien betreffen, siehe Punkt 4a)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche und weibliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum Seit 10 Wochen unveränderte antidiabetische Vorbehandlung Stabile Tagesdosis von Metformin von ≥1500 mg (oder geringer bei Einnahme der maximalen tolerierten Dosis) Während der Studienteilnahme unveränderte Tagesdosis von Metformin HbA1c bei der *Screening*-Untersuchung: Patienten mit *Wash-out*-Phase*:* ≥6,0 - ≤9,0% (Niederlande: ≥6,5% - ≤8,5%; lokales Amendment zum Prüfplan) Patienten ohne *Wash-out*-Phase: ≥6,5 - ≤10,0% (Niederlande: ≥6,5 - ≤8,5%) HbA1c am Beginn der *Run-in*-Periode ≥6,5 - ≤10,0% Alter bei *Screening* ≥18 bis ≤80 Jahre *Body mass index* (BMI) bei *Screening* ≤40 kg/m^2 (Niederlande: ≥25 - ≤40 kg/m2) Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> MI, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 6 Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Leberfunktionseinschränkung (Serum-Glutamat-Oxalacaetat-Transaminase (SGOT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) oder Alkalische Phosphatase (AP) höher als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber den Prüfsubstanzen (Linagliptin, Glimepirid) oder ihrer Inhaltsstoffe Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1-Analoga/Agonisten, Insulin oder Präparaten zur Gewichtsreduktion (z.B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb von 6 Wochen vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Alkoholabusus innerhalb von 3 Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, sofern dieser mit der Studienteilnahme interferieren konnte; Drogenabhängigkeit Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 2 Monaten vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Frauen mit der letzten Menstruation vor weniger als einem Jahr vor dem Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die stillen, schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung anwenden bzw. während der Studie anwenden wollen
Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >1,5 mg/dl)
Hereditäre Galaktoseintoleranz
Zusätzlich in Frankreich (lokales amendment zum Prüfplan): Nierenversagen oder Nierenfunktionseinschränkung (nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
Zusätzlich in UK (lokales amendment zum Prüfplan): Typ 1 Diabetes, Diabetisches Koma oder Ketoazidose, bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Sulfonylharnstoffen</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Multinationale, multizentrische Studie mit 209 Studienzentren in 16 Ländern (Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Ungarn, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Südafrika, Schweden, Großbritannien, USA).
Alle während der Studie erhobenen Daten wurden Web-basiert elektronisch erfasst (Oracle Clinical Remote Data Capture System).</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td><u>Bei Vorbehandlung mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum:</u>
Wash-out 6 Wochen, offene Placebo-run-in-Phase 2 Wochen.
<u>Bei Vorbehandlung mit Metformin:</u>
Offene Placebo-run-in-Phase 2 Wochen.
<u>Behandlung:</u>
Unveränderte Weiterbehandlung mit Metformin. Behandlung mit Studienmedikation 104 Wochen (mit Dosistitration der Vergleichstherapie (Glimepirid) in den ersten 12 Wochen).

Linagliptin:Tabletten 5 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung: 1 Tbl./Tag
Glimepirid: überkapselte Tabletten 1 – 4 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung 1 – 4 mg/Tag

Behandlung mit Linagliptin-Tablette plus Glimepirid-Placebo oder Glimepirid überkapselte Tablette plus Linagliptin-Placebo</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von</td><td>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:
<table>
<tr><th>Nr. der Visite</th><th>Studienwoche</th><th>Tage ab Randomisierung</th></tr>
<tr><td>Ia und Ib</td><td>-8 (Screening)</td><td>-56</td></tr>
<tr><td>2</td><td>-2</td><td>-14</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td>0</td></tr>
<tr><td>4</td><td>4</td><td>28</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Erhebungsinstrumenten</td><td>
<table>
<tr><td>5</td><td>8</td><td>56</td></tr>
<tr><td>6</td><td>12</td><td>84</td></tr>
<tr><td>7</td><td>16</td><td>112</td></tr>
<tr><td>8</td><td>28</td><td>196</td></tr>
<tr><td>9</td><td>40</td><td>280</td></tr>
<tr><td>10</td><td>52</td><td>364</td></tr>
<tr><td>11</td><td>65</td><td>455</td></tr>
<tr><td>12</td><td>78</td><td>546</td></tr>
<tr><td>13</td><td>91</td><td>637</td></tr>
<tr><td>14</td><td>104</td><td>728</td></tr>
<tr><td>15</td><td>105 (follow-up)</td><td>735</td></tr>
</table>
HbA1c, der Hautptzielparameter, wurde bei allen Visiten außer Ib und 15 (follow-up) bestimmt.
Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des standardisierten Selbstbeurteilungsbogens EQ-5D erhoben, die Therapiezufriedenheit mit dem standardisierten Selbstbeurteilungsbogen DTSQs.
<u>Primäre Endpunkte:</u>
Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 und zu Woche 104 (Baseline bedeutet letzter Wert vor Randomisierung).
<u>Sekundäre Endpunkte:</u>

Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 104 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)
Hypoglykämische Episoden während der 104-wöchigen Behandlungszeit
Änderungen des Nüchternblutzuckers im Plasma von Baseline zu Woche 104 (wesentlicher sekundärer Endpunkt)
Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% unter 104-wöchiger Behandlung
Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5% nach 104–wöchiger Behandlung
HbA1c-Reduktion über die Studiendauer
MTT (meal tolerance test): Veränderung des 2 h post-prandialen Glukosewertes von Baseline zu Woche 104

<u>Weitere Endpunkte:</u>

Persistenz (Coefficient of Durability) der HbA1c-Response bei Patienten mit mindestens zwei Werten nach Woche 24
Gebrauch von Rescue-Medikation
Homeostasis Model Assessment indices for insulin resistance (HOMA-IR) und Insulinsekretion (HOMA-%B) bei Baseline und nach 104-wöchiger Behandlung
Disposition index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und β-Zellfunktion bei Baseline und nach 104-wöchiger Behandlung)
Änderung des Hüftumfangs (waist circumference) nach 104-wöchiger Behandlung

</td></tr>
</table>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Änderung der Lipidparameter (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) von *Baseline* zu Woche 104 • Pharmakokinetik und –dynamik von Linagliptin • Veränderung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses im Plasma während der Behandlung • *Meal Tolerance Test* (MTT): • AUC Glukosekonzentrations-Zeitkurve, AUC Insulin, AUC C-Peptid, AUC Insulin/AUC Glukose bei *Baseline* und Woche 104 und Veränderung dieses Verhältnisses unter der Behandlung • EQ-5D und *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, status version (DTSQs) bei *Baseline* (Visite 3), Visite 5 und Visiten 7 – 14 • *Health Care Resource Utilisation* (HCRU) bei *Baseline* (Visite 3) und Visiten 5 – 14 (für pharmakoökonomische Berechnungen) • Betazell-Autoantikörper-Profil • Autoantikörper gegen Insulin <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbruch wegen UE • Klinisch relevante Verschlechterung oder neue Befunde bei der körperlichen Untersuchung, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsrate) gegenüber *Baseline* • Klinisch relevante Veränderungen oder neue Befunde im EKG, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Laborwerten • Kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher MI oder andere myokardiale Ischämie, Tod aus kardiovaskulärer Ursache inkl. Schlaganfall)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s.o. Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ursprüngliche Fallzahlschätzung: 570 Patienten pro Gruppe - 90% *Power* – erwartete Differenz der HbA1c-Reduktion von 0,1% - Nicht-Unterlegenheitsschranke von 0.35% - einseitiges α von 0,025 für Test auf Nicht-Unterlegenheit. Erhöhung der Fallzahl auf 707 Patienten pro Gruppe aufgrund des inferentiellen Testens bei der Zwischenanalyse nach 52 Wochen und der daraus resultierenden α-Adjustierung (2 primäre Endpunkte, α=0,0125 einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Gesamte Studie:</u> Neue toxikologische Erkenntnisse oder SUE, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren Zeitplan nicht eingehalten (z.B. Rekrutierungszeit doppelt so lang

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		wie geplant) Einzelner Patient: Rücknahme der Einverständniserklärung Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation, die einen Einfluss auf die Studienbehandlung haben kann Patient kann aus medizinischen Gründen nicht weiter teilnehmen (z.B. Operation, UE, andere Erkrankungen) Plasmaglukosewert nüchtern >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) während der Washout/Placebo-run-in-Phase (bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) Plasmaglukosewert nüchtern >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) (bestimmt im Prüfzentrum und bestätigt durch eine zweite Bestimmung an einem anderen Tag) trotz Einnahme der *Rescue*-Medikation HbA1c >8,5% trotz Einnahme der *Rescue*-Medikation Hypoglykämie, die den Patienten auf Dauer gefährdet hätte (z.B. wiederholte hypoglykämische Episoden)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (*interactive voice response system*, IVRS*; interactive web response system*, IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1-Randomisierung Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt Visite 3. Stratifizierung nach HbA1c (<8,5% versus ≥8,5%) (Ergebnis der Untersuchung zu Beginn der Placebo-*run-in*-Phase) und vorangegangener antidiabetischer Behandlung (Metformin Monotherapie, Metformin-Kombinationstherapie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Zugang zum Randomiserungscode wurde auf einen bestimmten Personenkreis beschränkt. Er wurde kontrolliert und dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s.o. Punkt 8a Investigator mittels IVRS. Ein Anruf beim IVRS-Provider war während der doppelblinden Behandlungsphase bei jeder Visite erforderlich, um eine neue Medikamenten-Packungsnummer zu erfragen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und /	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (*interactive voice response system*, IVRS). Die Tabletten bzw. Kapseln und die dazugehörigen Placebo-Tabletten und –kapseln (*double-dummy* Design) hatten ein

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	identisches Aussehen. Der Zugriff auf den Randomisierungscode (via IVRS) war beschränkt und zu dokumentieren. Lediglich die Placebo-*run-in*-Phase war nicht verblindet. Die Placebo-Kapseln und Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen (*double-dummy* Design). Medikamentenzuteilung und Dosisanpassungen erfolgten über ein interaktives Sprachdialogsystem (*interactive voice response system*, IVRS). Darüber hinaus war sichergestellt, dass die Ergebnisse der Zwischenauswertung nicht kommuniziert wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	*Double-dummy* Design
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Populationen:</u> Randomisierungsset: alle randomisierten Patienten *Treated* Set (TS): alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben *Full Analysis* Set (FAS): alle behandelten Patienten, die eine *Baseline*-Messung und mindestens eine Messung des HbA1c-Wertes während der Behandlung hatten FAS-*completers:* alle Patienten aus dem FAS die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen *Per Protocol set* (PPS): alle Patienten des FAS die keine wichtige Protokollverletzung aufwiesen PPS-*completers:* alle Patienten aus dem PPS die mindestens 684 Tage der Behandlung absolvierten und eine Messung des HbA1c-Wertes an Woche 104 aufwiesen *Meal Tolerance Test* (MTT) Set: alle Patienten des FAS, die einen validen MTT bei *Baseline* und mindestens einen validen MTT (valider Nüchternblutzuckerwert und 2 Stunden postprandiale Glukose-Werte) während der Behandlung aufwiesen <u>Primäre Analysen:</u> Covarianzanalyse (ANCOVA): Vergleich der Änderung des HbA1c-Wertes von *Baseline* zu Woche 104 (Woche 52 in Interimanalyse), klassifiziert nach Behandlung und antidiabetischer Vorbehandlung mit *Baseline* HbA1c als lineare Kovariate. Am FAS-Kollektiv durchgeführt *mit last observation carried forward* (LOCF). *Baseline* HbA1c-Werte wurden nur fortgeschrieben bei Patienten, die vor der ersten Bestimmung nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation *Rescue*-Medikation eingenommen hatten. Fehlende Werte bei Verläufen wurden interpoliert auf der Basis des letzten vor und des ersten nach dem fehlenden Wert gemessenen Wertes. Werte nach Einnahme von *Rescue*-Medikation während der Doppelblindphase der Studie wurden als fehlend gewertet und durch die LOCF-Methode ersetzt. Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit: 2-seitiges 97,5% KI für den Behandlungseffekt (Veränderung HbA1c gegenüber *Baseline*) von Linagliptin minus Effekt von Glimepirid. Die Nullhypothese war zu verwerfen, wenn das KI unterhalb der Non-Inferioritätsgrenze von 0,35% lag.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Sekundäre Analysen: HbA1c-Veränderung in Woche 104 Sensitivitätsanalysen Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die primäre Analyse anhand von *Per protocol set* (PPS), *full analysis set* (FAS)-*completers* und PPS-*completers* (um den Einfluss von Protokollverletzungen und vorzeitigem Therapieabbruch auf den primären Endpunkt zu ermitteln). Zusätzlich: *mixed model for repeated measurements* (MMRM) anhand der FAS-Population (ohne LOCF, d.h. nur *observed cases*). Das Modell beinhaltete Behandlung, Visite, Interaktion Visite/Behandlung, antidiabetische Vorbehandlung, HbA1c als lineare Covariate. ANCOVA zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffekts auf den primären Endpunkt über den gesamten HbA1c-Bereich und Zahl der antidiabetischen Vormedikationen; Prüfung auf Interaktion mit diesen Covariaten. HbA1c-Änderung gegenüber *Baseline* mittels LOCF mit Werten nach Einnahme der *Rescue*-Medikation als *observed cases* (LOCF-ROC). *Post-hoc*: Wiederholung der primären HbA1c-Analyse unter Einbeziehung eines Studienzentrums in Indien (von anderen Analysen wegen grober Protokollverstöße ausgeschlossen) als Sensitivitätsanalyse. Effekte von Studienzentren und Ländern: FAS (LOCF)-Population mittels ANCOVA mit antidiabetischer Vorbehandlung, Land und Land/ Behandlung; HbA1c als lineare Covariate. Subgruppenanalysen*:* ANCOVA. Veränderung des HbA1c gegenüber für die Subgruppen Alter, Geschlecht/Gewicht, Rasse, ethnische Gruppe, geografische Region, BMI, *Baseline* HbA1c, Zahl antidiabetischer Medikamente in der Vorbehandlung, Metformindosis (<1500 mg vs. ≥1500 mg/Tag), Zeit seit Diagnose des Diabetes, metabolisches Syndrom bei *Baseline*, *Baseline*- HOMA-IR, -HOMA-%B und -Proinsulin/ Insulin ratio. Sekundäre Endpunkte: *Body weight* ANCOVA. Veränderung von *Baseline* zu Woche 104. FAS (LOCF). Sensitivitätsanalysen analog zu HbA1c. Hypoglykämische Ereignisse*:* Cochran-Mantel-Haenszel Test. Einfluss der Behandlung auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse: logistisches Regressionsmodell. Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens: Kaplan-Meier *estimates*. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt, bei dem Ereignisse während der 12-wöchigen Titrationsphase von Glimepirid wie auch während der ersten 12 Wochen Behandlung mit Linagliptin nicht berücksichtigt wurden. Andere Endpunkte: HbA1c-Verlauf

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		ANCOVA. Am FAS-Kollektiv (LOCF) für jede Visite Plot der adjustierten (Behandlung, *Baseline* HbA1c, Vorbehandlung) mittleren Veränderung gegenüber *Baseline*. Plasma-Glukose, nüchtern: Entsprechend Analysen für HbA1c. Für FAS (LOCF), PPS (LOCF), FAS-completers Postprandiale Glukose, 2-Stunden-Wert: ANCOVA Modell mit Behandlung und Vorbehandlung, HbA1c und postprandialer Glukosewert (2-Stunden-Wert) bei *Baseline* als Covariaten. Responderanalyse: Prozentsatz der Patienten, die die definierten Responsekriterien erfüllten. Logistisches Regressionsmodell. *Odds ratio* Linagliptin / Glimepirid. *Coefficient of durability:* Berechnet als *slope of the least-squares regression line* anhand aller gemessenen Werte für HbA1c ab der Visite in Woche 28. ANCOVA-Modell. FAS-Kollektiv. *Rescue*-Medikation: Prozentsatz der Patienten, die eine *Rescue*-Medikation anwendeten oder die Metformindosis erhöhen mussten. Logistische Regression auf Basis FAS-Kollektiv. Kaplan-Meier *survival probability estimates*. Gesundheitsbezogene Endpunkte: EQ-5D, HCRU und DTSQ: deskriptive Statistik, keine statistischen Tests durchgeführt. Analysen zur Sicherheit: Deskriptiv; ursprünglich keine inferentielle Analyse geplant, jedoch später *post-hoc* durchgeführt..
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um eine Erhöhung der α-Fehler-Wahrscheinlichkeit trotz multipler Testung der Endpunkte bei Woche 52 (Interimanalyse) und Woche 104 bei 0,05 zu vermeiden, Bonferroni-Korrektur: Verteilung des globalen α-Niveaus zu gleichen Teilen auf die Einzeltests (Woche 52 α=0,025 und Woche 104 α=0,025).
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Linagliptin vs. Glimepirid: a) 777 vs. 775 b) 776 vs. 775 c) 764 vs. 755 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung	Siehe 13a

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 02/2008 bis 12/2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Prüfplan beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: CTR 1218.20

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

Quelle: CTR 1218.20

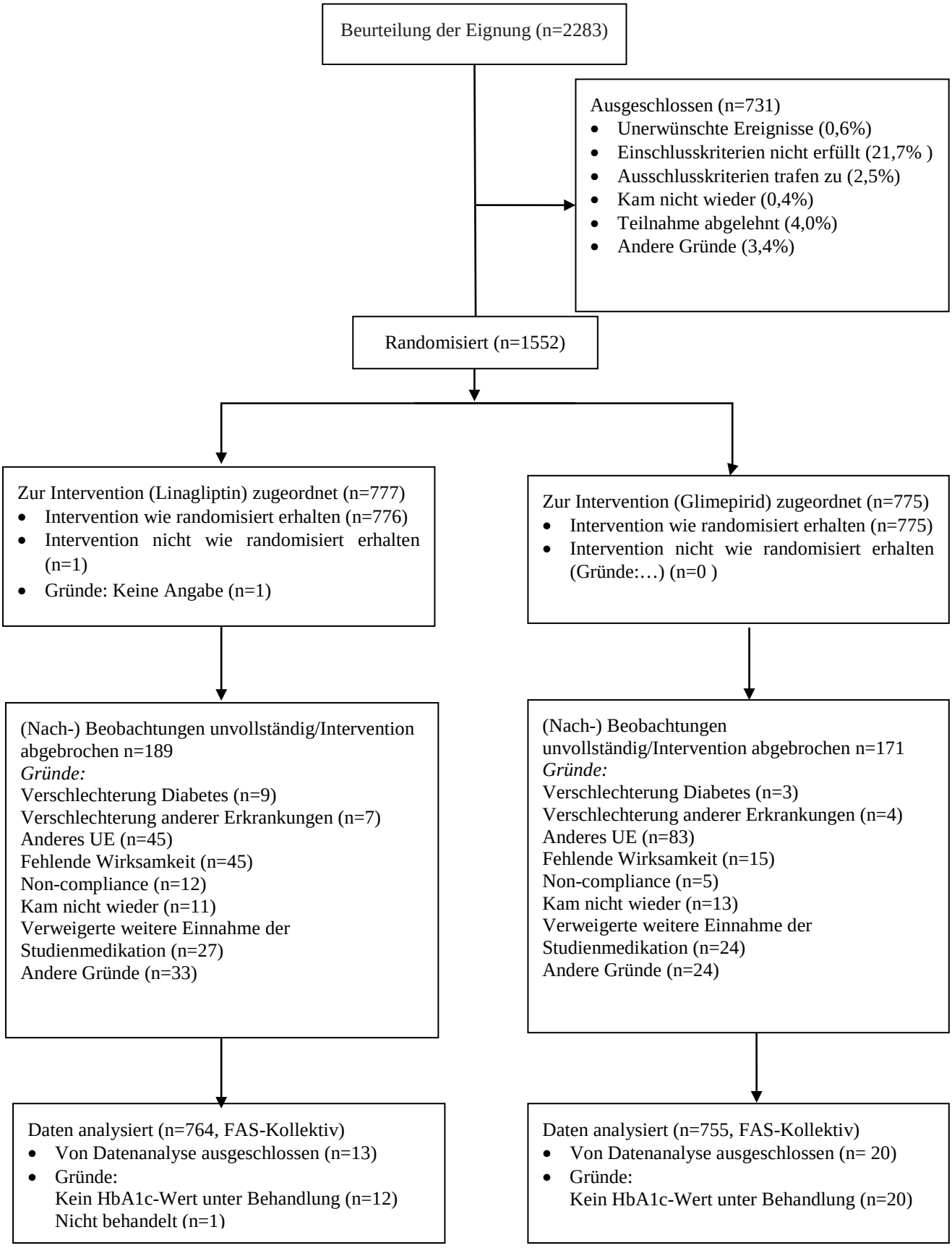


Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.50

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo über 18 Wochen an Patienten mit ungenügender Blutzuckerkontrolle zu testen, die Metformin nicht vertragen bzw. bei denen eine Kontraindikation vorliegt. Zusätzlich sollte in einer sich anschließenden 34-wöchigen Langzeitbehandlung die Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid (1, 2, 3 oder 4 mg einmal täglich) betrachtet werden. Um die Überlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0{,}05$ durchgeführt. Die Nullhypothese lautete: Durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 18-wöchiger Behandlung mit Linagliptin ≥ durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 18-wöchiger Behandlung mit Placebo. Nachfolgend wird nur die relevante Studienphase (ersten 18 Wochen; Linagliptin vs. Placebo) beschrieben.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrischer, multinationaler, randomisierter, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Parallelgruppenvergleich, gefolgt von einem doppelblinden, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenvergleich. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden den beiden Armen in einem Verhältnis 2:1 (Linagliptin vs. Placebo) zugeteilt. Die mit Placebo behandelten Patienten wurden im Anschluss an die Placebo-kontrollierte Studienphase auf Glimepirid umgestellt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab eine globale Änderung des Protokolls und 2 lokale Änderungen: <u>globale Änderung:</u> Auf Rat des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* (1/2 Juli 2008) wurden Schlaganfall, TIA, und der kardiovaskuläre Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen. Um die Differenzierung zwischen prähepatischer und hepatischer Hyperbilirubinämie zu ermöglichen, wurde die direkte Bestimmung von Bilirubin in das Studienprotokoll aufgenommen. Darüber hinaus wurden formale Änderungen des Dokuments vorgenommen <u>lokale Änderung:</u> Kanada: Herabsetzung des maximal zugelassenen HbA1c-Werts bei Studienaufnahme auf 9% tägliche häusliche Blutzuckerkontrolle in allen Studienphasen zusätzliche Anweisungen für Patienten, die bei häuslicher

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Blutzuckerkontrolle wiederholt definierte Grenzwerte überschreiten Ukraine: Herabsetzung des maximal zugelassenen Blutzuckerwertes auf 324 mg/dL (18 mmol/L)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche und weibliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Behandlungsnaiv (keine Vorbehandlung oder mindestens 10-wöchige Auswaschphase) oder Vorbehandlung mit genau einem Antidiabetikum (Antidiabetes-Therapie musste10 Wochen vor der Einwilligungserklärung unverändert gewesen sein) Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 vor der Einwilligungserklärung. Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor dem *Screening* vorliegen, die in Einklang mit der guten klinischen Praxis (GCP) und Gesetzgebung in den Ländern der Studiendurchführung ist. HbA1c bei der *Screening*-Untersuchung: Patienten die *Wash-out*-Phase benötigen*:* HbA1c ≥6,5 - ≤9,0% Patienten die keine *Wash-out*-Phase benötigen: HbA1c ≥7,0 - ≤10,0% (Kanada: ≥7,0 - ≤9,0%, [CTP amendment no. 1, Canada, vom 23. Juni 2008])) HbA1c am Beginn der *Run-in*-Periode ≥7,0 - ≤10,0% (Kanada: HbA1c ≥7,0 - ≤9,0%) Alter bei *Screening* ≥18 bis ≤80 Jahre Body mass index (BMI) bei *Screening* ≤40 kg/m^2 Patienten, die ungeeignet für eine Metformin-Therapie sind, aufgrund von Kontraindikationen gemäß Fachinformation, wie z.B. Nierenerkrankung oder –Nierenfunktionseinschränkung (gemäß der lokalen Fachinformationen) Dehydration nach Urteil des Prüfarztes Instabile oder akute kongestive Herzinsuffizienz Akute oder chronische Stoffwechselazidose Hereditäre Galaktoseintoleranz Patienten, die ungeeignet für eine Metformin-Therapie sind, aufgrund von nicht vertretbarer Metformin-induzierten Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen Diarrhöe Blähungen Schweres abdominales Unbehagen <u>Ausschlusskriterien:</u> MI, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 6 Monaten vor Datum der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1-Analoga, Insulin oder Appetitzüglern/Anti-Adipositas-Medikamenten (z.B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb der letzten drei Monate vor dem

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Zeitpunkt der informierten Einwilligung Leberfunktionseinschränkung, basierend auf Serum-Werten von Alanin-Aminotransferase (ALT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Serum-Glutamat-Oxalacaetat-Transaminase (SGOT)) oder Alkalischer Phosphatase (AP), die dem dreifachen der normalen Obergrenze entsprechen, ausgehend von Visite 1a Schwere Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤30 mL/min, berechnet mittels *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel, wie in Visite 1a ermittelt) Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf die untersuchten Produkte ihre Bestandteile, Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide oder andere Bestandteile der Tablette. Behandlung mit systemischen Steroiden zur Zeit der Einwilligungserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung Hereditäre Galaktose-Intoleranz Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung), die gestillt haben, schwanger oder gebärfähig waren, aber keine adäquate empfängnisverhütenden Methoden angewandt haben oder nicht vorhatten diese Methode während der Studie fortzusetzen oder nicht einwilligten an regelmäßigen Schwangerschaftstests teilzunehmen. Adäquate Methoden der Empfängnisverhütung waren transdermale Pflaster, intrauterine Systeme, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Enthaltsamkeit und vasektomierte Partner. Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung, der die Studienteilnahme beeinflusst hätte, oder Drogenmissbrauch Teilnahme an einer anderen Studie mit einem zu erforschenden Medikament innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung Patienten, die den Protokollvoraussetzungen für die Dauer der Studie nicht zustimmen konnten oder wollten oder vom Untersucher bezüglich der Voraussetzungen für eine Nachuntersuchung (Follow-Up) und/oder Compliance bei der Einnahme als unzuverlässig eingestuft worden waren, Patienten mit wegen Begleiterkrankungen geringerer Lebenserwartung als der erwarteten Studiendauer oder Patienten mit anderen Umständen, die nach Meinung des Prüfarztes die sichere Teilnahme an der Studie beeinträchtigt hätten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie an 53 Zentren in 7 Ländern (Kanada, Mexiko, Philippinen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Erste Studienphase (18 Wochen): Behandlung: 5 mg Linagliptin oder gleich aussehendes Placebo, Dosierung: 1 Tbl./Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primär: HbA1c-Veränderung von *Baseline* zu Woche 18

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sekundär</u>: • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <7,0% nach 18 Wochen Behandlung • Senkung des HbA1c um mindestens 0,5% nach 18 Wochen Behandlung • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <6,5% nach 18 Wochen Behandlung • HbA1c-Reduktion im Studienverlauf • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) von *Baseline* zu Woche 18 • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) im Studienverlauf <u>Weitere Endpunkte:</u> • Gebrauch von *Rescue*-Medikation nach 18 Wochen Behandlung • Veränderung des Körpergewichts von *Baseline* zu Woche 18 • Veränderung des Hüftumfangs von *Baseline* zu Woche 18 • Veränderung von Lipidparametern (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) von *Baseline* zu Woche 18 • EQ-5D, HCRU-Fragebögen bei *Baseline* und 6, 12 und 18 Wochen Behandlung <u>Verträglichkeit/Sicherheit:</u> • Inzidenz und Intensität von UEs • Behandlungsabbrüche wegen UEs • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde bei der körperlichen Untersuchung (als UE dokumentiert) • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Puls) gegenüber *Baseline* • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde im EKG (als UE dokumentiert) • Veränderung des Kreatininwertes von *Baseline* zu Woche 18 • Laborwertveränderungen (außer Kreatinin) von *Baseline* zu Woche 18 <u>Untersuchungszeitpunkte</u>: • Blutproben (vom Arzt entnommen und von einem Zentrallabor ausgewertet): zu Beginn der *Wash-out*-Phase, während der *Run-in*-Phase und alle 6 Wochen während des Behandlungszeitraums im Rahmen des Arztbesuchs vor dem Frühstück und auch der Einnahme der Medikation • körperliche Untersuchung und EKG: bei Screening zu Beginn und Ende der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase • Vitalzeichen: zusätzlich während der Placebo-run-in-Phase, alle 6 Wochen während der randomisierten Behandlungsphase erhoben. • Gewichtsbestimmungen und Messung des Hüftumfanges: zu Beginn der Washout-Phase, zum Zeitpunkt der Randomisierung (nur Gewicht) und nach 18 Wochen Behandlung • Lebensqualität (EQ-5D, 5 Dimensionen der Gesundheit und EQ-

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		VAS; Selbsterhebung durch den Patienten) und Health Care Resource Utilization zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 6, 12 und 18 Wochen • UEs: Alle UEs (einschließlich Hypoglykämien) an Studienvisiten dokumentiert, Bezug auf gesamten Studienzeitraum. Die Definition von hypoglykämischen Episoden und signifikanten UEs sowie deren Dokumentation ist im Studienprotokoll ausführlich beschrieben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Rat des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, TIA, und der kardiovaskuläre Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf Studienergebnissen von Aschner P. et al. (Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29: 2632-2637) von 2006 kann eine mediane SD von 1,25% (1,14% - 1,37%) für die Veränderung des HbA1c-Wertes angenommen werden. Rechnet man mit einer 0,7%-igen Veränderung bei einem 2-seitigen Test mit $\alpha = 0,05$, einem Verhältnis von 2:1 (Linagliptin:Placebo) und einer *Power* von 97%, werden insgesamt 213 Patienten benötigt. Um Ausfälle während der Studie kompensieren zu können, wurde die Patientenzahl mit einem 5%-igen Aufschlag ermittelt: 225 Patienten (150 Linagliptin, 75 Placebo).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Endpunkt der Studie (Veränderung des HbA1c nach 18 Wochen Behandlung) wurde in Form einer Interimsanalyse ausgewertet. Diese Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die anfängliche 18-wöchige Behandlungsphase beendet hatte. Sekundäre, sowie sonstige Endpunkte zur Sicherheit wurden ebenfalls ausgewertet und in einem Studienbericht dargestellt. Ein Studienabbruch aufgrund dieser Interimsanalyse war nicht vorgesehen. Die vollständigen Studienergebnisse inklusive der zweiten Behandlungsphase (Umstellung der Placebopatienten auf Glimepirid) wurden nach Beendigung der gesamten klinischen Studie in einem weiteren, finalen Report dargestellt. Unabhängig von den Ergebnissen der Interimanalyse gelten folgende allgemeine Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie: Neue toxikologische Erkenntnisse oder SUEs, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis umkehren Zeitplan nicht eingehalten (z.B. Rekrutierungszeit doppelt so lang wie geplant)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgten mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS, IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1-Randomisierung Stratifizierung nach HbA1c (<8.5% versus ≥8.5%) (Ergebnis der Untersuchung zu Beginn der Placebo-run-in-Phase), vorangegangener antidiabetischer Behandlung (keine, Monotherapie) und Gründe für die Metformin-Unverträglichkeit (gastrointestinale Nebenwirkungen bei

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Vorbehandlung mit Metformin, Kreatininerhöhung)
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 von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
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?	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. . Das Medikationsset wurde dem Patienten entsprechend der zugeteilten Medikationsnummer gegeben. Das Prüfzentrum nahm die Probanden in die Studie auf.
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?	d) Ja e) Ja f) Ja Die *Run-in* Phase wurde offen durchgeführt. Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind. Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten (die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen war geheim [siehe Items 9 und 10] und die Studienmedikation war verblindet und äußerlich identisch). Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Laborwerte wurden in drei Zentrallabors ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aus dem oben Gesagten. Die Zielgrößen wurden von Arzt und Labor erhoben, die verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten erhielten einmal täglich eine Tablette (5 mg Linagliptin oder Placebo). Beide Studienmedikationen waren äußerlich identisch. Weitere Antidiabetika waren während der Studiendauer (mit Ausnahme einer ggf. notwendigen *Rescue*-Medikation) nicht erlaubt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den primären Zielparameter HbA1c wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung von Behandlungsgruppe, *Baseline* HbA1c, vorherige Behandlung mit oralen Anti-Diabetika und Grund für Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt. Die ANCOVA erfolgte am *full analysis set* (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert zu *Baseline* und während der Behandlung vorlag. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt. Um ein *Confounding* der Rescue-Medikation auf Efficacy-Ergebnisse zu vermeiden wurden die letzten Werte vor Wechsel in die *Rescue*-Therapie fortgeschrieben. Anschließend wurden Sensitivitätsanalysen für den HbA1c-Wert durchgeführt (z.B. mit dem PPS und den FAS completers; mit MMRM (*mixed model for repeated measures*). Zusätzlich wurden Responderanalysen für den HbA1c durchgeführt. Für den Plasma-Glukosewert (nüchtern) wurde eine vergleichbare Kovarianzanalyse wie für den HbA1c durchgeführt. Für die Gewichtsveränderung und für bestimmte weitere Endpunkte wurden die *Observerd Cases* (OC) ausgewertet. Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am treated set (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht angerechnet. Für die Auswertung der Daten wurden in der Regel deskriptive Statistiken berechnet. Für Hypoglykämien wurden auch logistische Regression und Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Veränderung des HbA1c-Wertes wurden im Rahmen der Auswertung nach 18 Wochen folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: Alter, Rasse, ethnische Gruppe, geografische Region, *Baseline* HbA1c, Anzahl vorheriger OAD und Gründe für die Metformin-Unverträglichkeit. Für das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse wurde im Rahmen der Auswertung nach 18 Wochen eine Subgruppen-Analyse nach Alter durchgeführt. Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a beschrieben wurden nicht durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Linagliptin vs. Placebo a) 151 vs. 76 b) 151 vs. 76 c) 147 vs. 73 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Siehe 13a

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Gesamte Studie: Juni 2008 bis August 2010, Placebo-kontrollierte Studienphase: Juni 2008 bis Dezember 2009. Nach der 2. Studienphase (die bis zur Woche 52 ging) folgte eine 1wöchige *Follow-Up*-Phase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Der vollständige Report wurde nach Abschluss der Studie erstellt. Die Studie wurde gemäß dem Prüfplan nach einer individuellen Studiendauer von insgesamt 1 Jahr beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: CTR1218.50

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

Quelle: CTR 1218.50

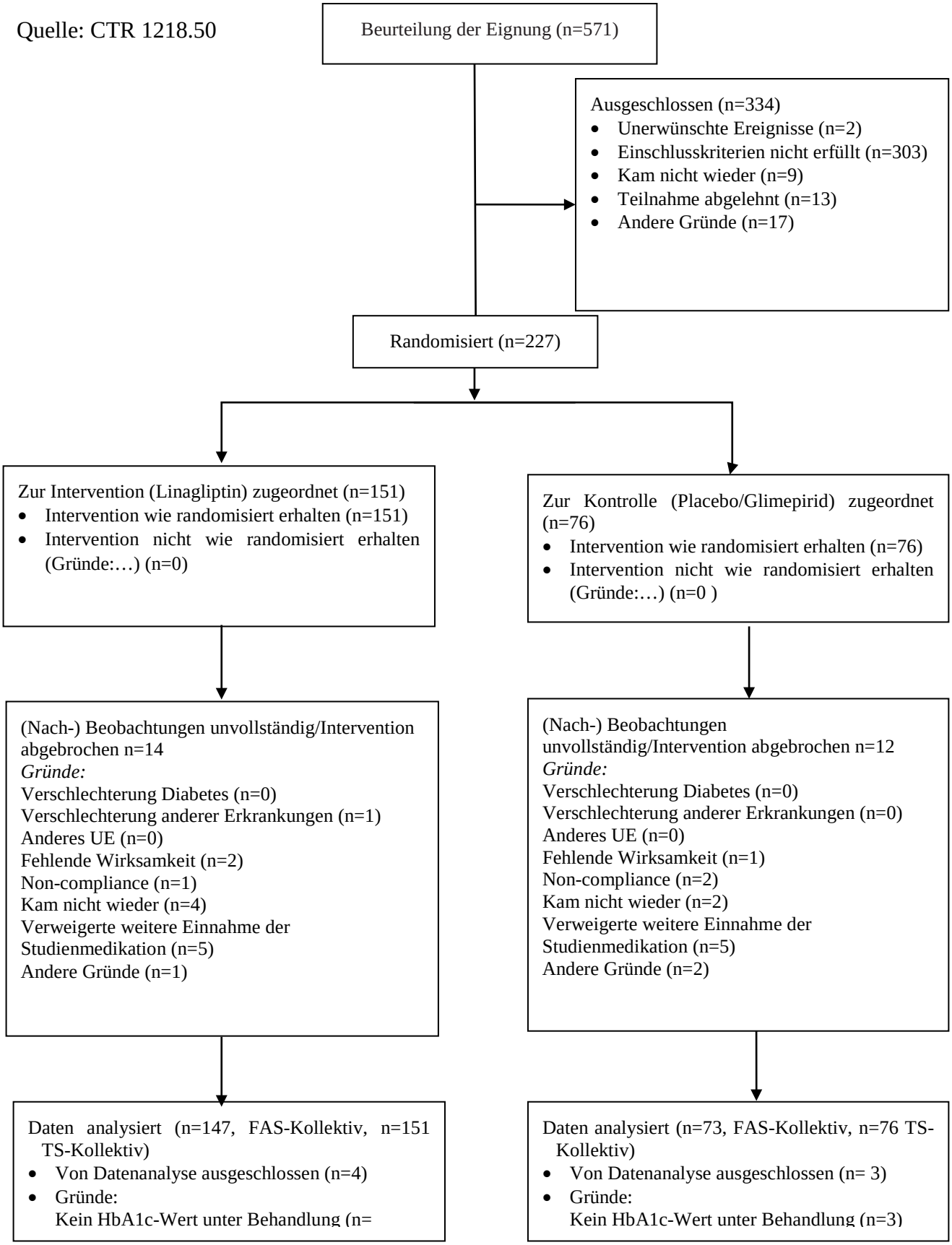


Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1218.18

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, die Überlegenheit im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin 5 mg im Vergleich zu Placebo als add-on Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Typ 2 Diabetikern mit ungenügender Blutzuckerkontrolle in einem Behandlungszeitraum von 24 Wochen zu untersuchen. Um die Überlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo zu beweisen, wurde ein 2-seitiger Test mit $\alpha = 0{,}05$ durchgeführt. Die Nullhypothese lautete: Durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Linagliptin ≥ durchschnittliche, adjustierte Änderung des HbA1c-Werts nach 24-wöchiger Behandlung mit Placebo.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es wurde eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Studie durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis war 3:1 (Linagliptin zu Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden 6 lokale und 3 globale Protokolländerungen durchgeführt. Wichtige Punkte der globalen Protokolländerungen: Zusätzliche Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers zur Erhöhung der Patientensicherheit Präzisierung der Kriterien für die Gabe einer Rescue-Therapie zur Erhöhung der Patientensicherheit Definition zusätzlicher sicherheitsrelevanter Endpunkte, um diese Endpunkte genauer spezifizieren zu können. Aktualisierung der Definition der Hypoglykämie entsprechend den aktuellen Guidelines der FDA und EMA. Definition pathologischer Lebertests, Hypersensitivitätsreaktionen und die Niere betreffende Ereigniss als bedeutsame unerwünschte Ereignisse (events of interset) entsprechend einer Forderung der FDA. Auf Rat des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, kardiale ischämie (inklusive MI) und Kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen. Wichtige lokale Protokolländerungen: Für United Kingdom wurde das Ausschlusskriteriums Nr. 9 (Schwangerschaft) geändert: Bei inadäquaten Verhütungsmethoden (= Auschlussgrund) wurde zwischen permanenter Enthaltsamkeit (dem Lebensstil entsprechend) und zeitweiser Enthaltsamkeit (z.B. wegen Periode etc.) differenziert. Verwendung von Insulin als alternative Rescue-Medikation wurde in Kanada mit aufgenommen Für Taiwan wurde ein Prozess eingeführt, der es ermöglicht, dass auch Analphabeten in die Studie mit eingeschlossen werden können (u.a. für

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		das Ausfüllen des EQ 5D Fragebogen) Kleine Änderungen im Hinblick auf den Text des Protokolls wurden für Deutschland, Kanada und United Kingdom durchgeführt. An der Methodik wurden darüber hinaus keine weiteren Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche und weibliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Vorbehandlung ausschließlich mit einer stabilen täglichen Gesamtdosis von vorzugweise ≥ 1500 mg Metformin (Patienten, die aktuell mit einer täglichen Gesamtdosis von weniger als 1500 mg Metformin behandelt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern diese Dosis vom Prüfarzt als die maximal tolerierbare dokumentiert wurde) und einer Dosis eines Sulfonylharnstoffs, die durch den Prüfer als die maximal tolerierte Dosis dieses Sulfonylharnstoffs dokumentiert wurde. Stabile Metformin- und Sulfonylharnstoff-Dosis seit 10 Wochen vor der Einwilligungserklärung, und keine Änderung während der Studie HbA1c bei der *Screening*-Untersuchung und am Beginn der Placebo-*run-in*-Periode: ≥7,0 - ≤10,0 BMI bei Screening ≤40 kg/m2 Alter bei *Screening* ≥18 bis ≤80 Jahre Unterzeichnete, schriftliche Einwilligung musste vor der Screening-Untersuchung vorliegen, die in Einklang mit der GCP und der in den Ländern der Studiendurchführung gültigen Gesetzgebung ist. <u>Ausschlusskriterien:</u> MI, Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung Beeinträchtigte Leberfunktion, basierend auf Serum-Werten von ALT, AST, ALP, die mindestens dem Dreifachen der normalen Obergrenze entsprechen, ausgehend von der Screening-Untersuchung Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörung (Serum Kreatinin ≥1,5 mg/dl) ausgehend von der Screening-Untersuchung Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, GLP-1-Analoga, Insulin oder Appetitzüglern/AntiAdipositas-Medikamenten (z.B. Sibutramin, Rimonabant, Orlistat) innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung Behandlung mit systemischen Steroiden zur Zeit der Einwilligungserklärung oder Änderung der Dosis von Schilddrüsenhormonen innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung Prämenopausale Frauen (letzte Menstruation ≤1 Jahr vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung), die gestillt haben, schwanger waren oder gebärfähig, aber keine adäquate empfängnisverhütenden Methoden angewandt haben oder nicht vorhatten, diese Methode während der Studie fortzusetzen oder nicht einwilligten, an regelmäßigen Schwangerschaftstests teilzunehmen. Adäquate Methoden der Empfängnisverhütung waren transdermale Pflaster, intrauterine Systeme, orale, implantierbare oder injizierbare Kontrazeptiva, sexuelle Enthaltsamkeit und vasektomierte Partner

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf die Studienmedikation, deren Hilfsstoffe oder der Basistherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoffe) Dehydration (durch den Prüfarzt bestätigt) Akute oder chronische Stoffwechselazidose Hereditäre Galaktoseintoleranz Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten drei Monate vor dem Zeitpunkt der informierten Einwilligung, der die Studienteilnahme beeinflusst hätte oder Drogenmissbrauch Teilnahme an einer anderen Studie mit einem zu erforschenden Medikament innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung Jeglicher anderer klinischer Zustand, der, nach Meinung des Untersuchers, die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen würde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	100 Zentren in 11 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, China, Deutschland, Korea, Philippinen, Russland, Taiwan, Türkei, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlung:</u> Unveränderte Weiterbehandlung mit Metforminund Sulfonylharnstoff. Behandlung mit Studienmedikation für 24 Wochen Linagliptin: Tabletten 5 mg und gleich aussehendes Placebo, Dosierung: 1 Tbl./Tag
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	<u>Primär:</u> HbA1c-Veränderung von *Baseline* zu Woche 24 <u>Sekundär</u>: • Erreichen eines HbA1c unter Behandlung von <7,0% oder <6,5% nach 24 Wochen Behandlung • Senkung des HbA1c um mindestens 0,5% nach 24 Wochen Behandlung • HbA1c-Reduktion im Studienverlauf • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) von *Baseline* zu Woche 24 • Veränderung des Plasma-Glukosewertes (nüchtern) im Studienverlauf <u>Weitere Endpunkte:</u> • Gebrauch von *Rescue*-Medikation nach 24 Wochen Behandlung • HOMA Index für Insulinresistenz/Insulinsekretion (*Baseline* und Woche 24) • Dispositions Index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und Beta-Zell-Funktion (*Baseline* und Woche 24) • Veränderung des Körpergewichts von *Baseline* zu Woche 24 • Veränderung des Hüftumfangs von *Baseline* zu Woche 24 • Veränderung von Lipidparametern (inkl. Cholesterin, LDL, HDL,

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Triglyzeride) von *Baseline* zu Woche 24 • EQ-5D, HCRU und DTSQs Fragebogen bei *Baseline* und nach 6, 12 und 24 Wochen Behandlung <u>Verträglichkeit/Sicherheit:</u> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbrüche wegen UE • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde bei der körperlichen Untersuchung (als UE dokumentiert) • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Puls) gegenüber *Baseline* • Klinisch relevante neue oder Verschlechterung vorbestehender Befunde im EKG (als UE dokumentiert) • Laborwertveränderungen Blutproben wurden zu Beginn der Washout-Phase, während der Run-In-Phase und alle 6 Wochen während des Behandlungszeitraums im Rahmen der Visiten vor dem Frühstück und auch vor der Einnahme der Medikation erhoben.. Die Blutprobe wurde vom Arzt abgenommen und durch ein Zentrallabor ausgewertet. Vitalzeichen wurden außer zu Beginn der Screening Phase sowie der *Follow-up*-Phase bei allen Arztbesuchen gemessen. Gewichtsbestimmungen und Messung des Hüftumfanges wurden zu Beginn der *Screening*-Phase und nach 24 Wochen gemessen. Gewicht zusätzlich noch zu *Baseline*. EKG und eine körperliche Untersuchung erfolgte zum Ende der *Screening*-Phase und Woche 24. Zu *Baseline* wurde noch ein EKG angefertigt. Lebensqualität (EQ-5D, 5 Dimensionen der Gesundheit und EQ-VAS; Selbsterhebung durch den Patienten) und *Health Care Resource Utilization* wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 6, 12 und 24 Wochen Behandlung während der Arztbesuche gesammelt. UE: Alle während der klinischen Studie aufgetretenen UEs einschließlich Hypoglykämien wurden ausführlich dokumentiert. Die Dokumetation erfolgte zu den einzelnen Studienvisiten, bezog sich jedoch auf den gesamten Studienzeitraum. Die Definition von hypoglykämischen Episoden und signifikanten UE sowie deren Dokumentation ist im Studienprotokoll ausführlich beschrieben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Rat des FDA *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting* (1/2 Juli 2008), wurden Schlaganfall, kardiale Ischämie (einschließlich MI) und der kardiovaskuläre Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) als Endpunkte, die von einer unabhängigen Kommission beurteilt wurden, mit aufgenommen. Die Definition von Hypoglykämie wurde an die neuesten Leitlinien der FDA und EMA angepasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Standardabweichung von 1,2% für beide Gruppen, einem alpha von 0,05 (2-seitig), einer *Power* von 99% und einer erwarteten Behandlungsdifferenz von 0,7% wurde eine Stichprobengröße

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		von insgesamt 800 Patienten errechnet (600 Linagliptin, 200 Placebo); dies beinhaltet 5% zusätzliche Patienten zum Ersatz nicht auswertbarer Fälle. Die Gesamtpatientenzahl trug auch der behördlichen Forderung Rechnung, im Rahmen des Gesamtstudienprogramms seltene UEs zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant und auch nicht durchgeführt. Die Studie wurde planmäßig (24 Wochen Behandlungszeit und 1 Woche Follow-Up) durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Die Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des HbA1c-Wertes zu Beginn der Run-In-Phase (<8,5% versus ≥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	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
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?	Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS; von einem Dienstleister zur Verfügung gestellt). Behälter mit zugeteilter Medikationsnummer. Das Medikationsset wurde dem Patienten entsprechend der zugeteilten Medikationsnummer gegeben. Das Prüfzentrum nahm die Probanden in die Studie auf.
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) Ja b) Ja c) Ja Nur die *Run-in* Phase wurde offen durchgeführt. Die randomisierte Phase erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Nur das

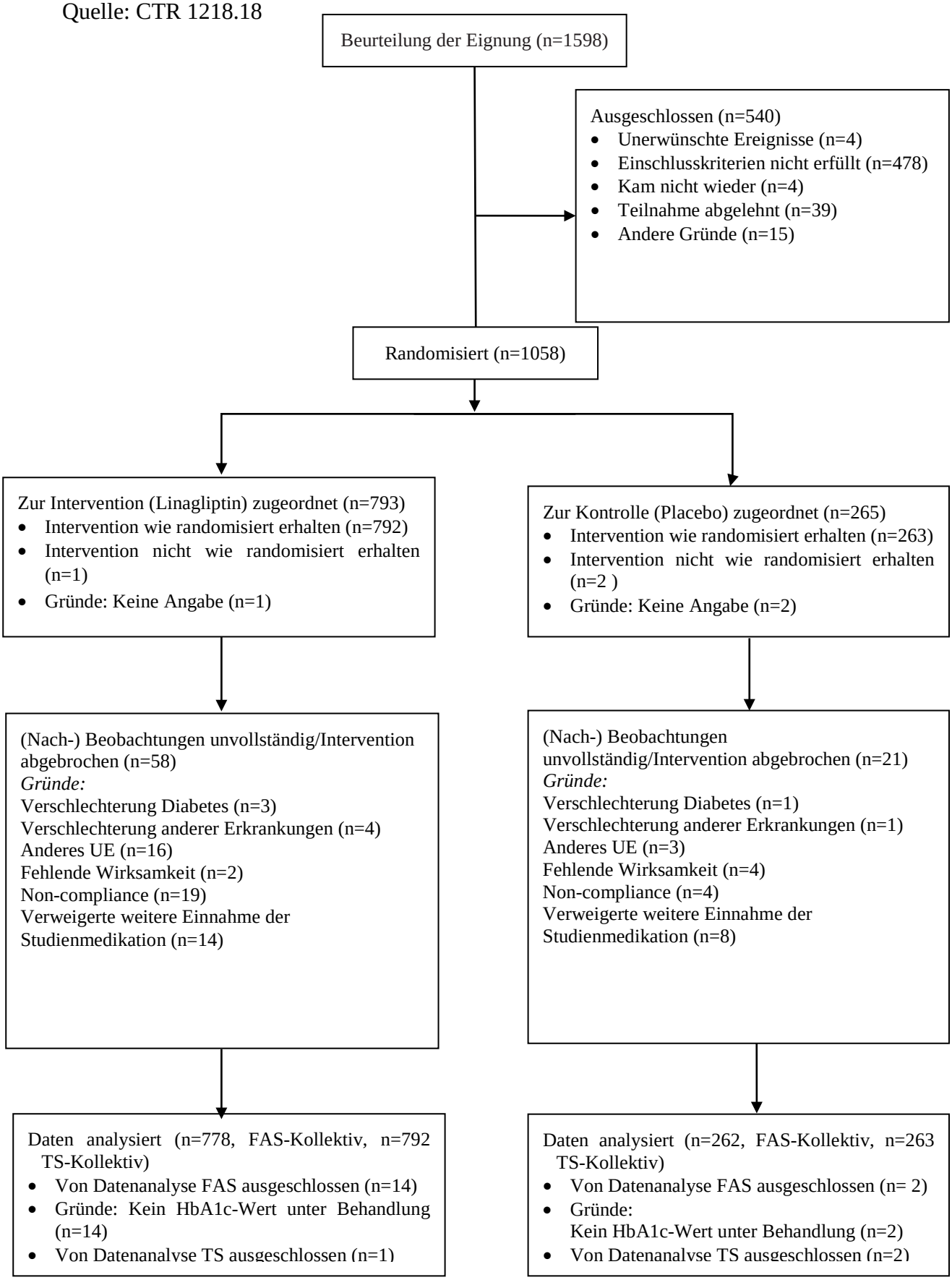
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der nur in Notfällen geöffnet wurde. Arzt und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten (die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen war geheim [siehe Items 9 und 10] und die Studienmedikation war verblindet und äußerlich identisch). Laborwerte wurden in Zentrallabors ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten. Die Zielgrößen wurden von Arzt und Labor erhoben, die verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Linagliptin als auch Placebo wurden als verblisterte Tabletten von Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt. Die Tabletten waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den primären Zielparameter HbA1c wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung von Behandlungsgruppe und *Baseline* HbA1c durchgeführt. Die ANCOVA erfolgte am full analysis set (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein HbA1c-Wert zu *Baseline* und während der Behandlung vorlag. Fehlende Werte wurden durch Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes (LOCF) ersetzt. Um ein *Confounding* der *Rescue*-Medikation auf die Wirksamkeits-Ergebnisse zu vermeiden, wurden die letzten Werte vor Wechsel in die *Rescue*-Therapie fortgeschrieben. Anschließend wurden Sensitivitätsanalysen für den HbA1c-Wert durchgeführt (z.B. mit dem PPS und den FAS *completers*; mit MMRM (*mixed model for repeated measures*). Zusätzlich wurden Responderanalysen für den HbA1c durchgeführt. Für den Plasma-Glukosewert (nüchtern) wurden explorativ vergleichbare Kovarianzanalysen wie für den HbA1c durchgeführt. Für die Gewichtsveränderung und für bestimmte weitere Endpunkte wurden die *observered cases* (OC) ausgewertet. Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden am *treated set* (TS) durchgeführt. Das TS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht angerechnet. Für die Auswertung der Daten wurden in der Regel deskriptive Statistiken berechnet. Für Hypoglykämien wurden auch logistische Regression und Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Veränderung des HbA1c-Werts wurden Subgruppenanalysen nach Ausgangs-HbA1c, Region, Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Gruppe, BMI, Diabetesdauer, Vorliegen eines metabolischen Syndroms beim *Screening*, HOMA-IR, HOMA-%B durchgeführt. Für das Auftreten hypoglykämischer Events wurden auch Subgruppen-Analysen durchgeführt. Weitere adjustierte Analysen als unter Item 12a beschrieben wurden nicht durchgeführt.
-	Resultate	

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Linagliptin vs. Placebo: a) 793 vs. 265 b) 792 vs. 263 c) 778 vs. 262 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13a
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt von 02/2008 bis 05/2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Prüfplan beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Quelle: 1218.18

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

Quelle: CTR 1218.18



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 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.20

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: 1218.20

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.20 (Revision no. 2) Document Number: U11-1485-03. Data on file. 2012. Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.20. Appendices: Protocol and amendments. Document Number U11-1485-03. Data on file. 2012.	A

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:

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:
Patienten waren gegenüber der erhaltenen Behandlung verblindet

---

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 behandelnden Personen waren gegenüber der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet

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: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter kardialer Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Zerebrale Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter zerebraler Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache - Hospitalisierungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (gesamt)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (schwer/schwerwiegend)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (nicht-schwerwiegend I)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (nicht-schwerwiegend II)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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:

In der Analyse der mittleren Änderung der Score-Ergebnisse des EQ-5D liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei beiden Zeitpunkten deutlich über 5%

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet

Endpunkt: Therapiezufriedenheit (DTSQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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:

In der Analyse der mittleren Änderung der Score-Ergebnisse des DTSQ liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei beiden Zeitpunkten deutlich über 5%

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet

Endpunkt: HbA1c-Veränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Besondere unerwünschte Ereignisse

Die Einschätzung gilt für alle betrachteten besonderen unerwünschten Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse) da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 kardiale Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 vaskuläre Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.50

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: 1218.50

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Document number: U10-1277-02. Data on file. (2010). 2010. Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50 (Interim Analysis) Revision 1. Appendices. Document number: U10-1277-02. Data on file. (2010). 2010.	B
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Document number: U11-1519-01. Data on file. (2011). 2011. Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Appendices. Document number: U11-1519-01. Data on file. (2011). 2011.	C

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:

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:

Patienten waren gegenüber der erhaltenen Behandlung verblindet

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 behandelnden Personen waren gegenüber der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet

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: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

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

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiale Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter kardialer Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Zerebrale Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter zerebraler Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (gesamt)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 (nicht-schwerwiegend I)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 (nicht-schwerwiegend II)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 (schwer/schwerwiegend)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   ---

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 %; in IQWiG-Diabetes-Bewertungen: Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 10 % UND Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteil zwischen den Behandlungsgruppen < 5%-Punkte) 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: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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: Besondere unerwünschte Ereignisse

Die Einschätzung gilt für alle betrachteten besonderen unerwünschten Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse) da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 kardiale Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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 vaskuläre Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind.

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:

Der Endpunkt war definiert als Änderung des Körpergewichts von *Baseline* zu Woche 18. Das Körpergewicht wurde nur am Anfang und Ende der doppelblinden Behandlungsphase ermittelt. Die Auswertung erfolgte auf Basis FAS (Full Analysis Set: 73 Placebo vs. 147 Linagliptin). LOCF wurde nicht angewendet. In die Auswertung gingen 53 Placebo- vs. 147 Linagliptinpatienten ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) [Placebo: n= 73;

Linagliptin: n= 147]. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Endpunkt: HbA1c-Veränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Dass das Laborpersonal verblindet war, wird zwar nicht explizit erwähnt, es ergibt sich aber aus den Angaben zur Verblindung im Studienbericht.

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Patient füllte Fragebogen aus.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

Die Auswertung dieser Selbstbeurteilungsskala erfolgte auf Basis des Treated Set (TS). Dies umfasst all die Patienten, die mindestens eine Medikation erhalten haben (76 Placebo vs. 151 Linagliptin). In die Auswertung gingen 65 Placebo- vs. 134 Linagliptinpatienten (observed cases) ein.
LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in den beiden Gruppen über 10%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung bezieht sich auf die VAS-Ergebnisse des EQ-5D. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebo-Gruppe > 10%). Die übrigen angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache - Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten

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 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1218.18

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: 1218.18

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010). 2010. Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Appendices. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010). 2010.	D

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:

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:

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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 randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiale Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter kardialer Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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: Zerebrale Morbidität und Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für alle unter zerebraler Morbidität und Mortalität betrachteten Endpunkte, da die Erhebung der Ereignisse gleich erfolgte und die Ereignisse von dem gleichen unabhängigen Komitee adjudiziert wurden.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte doppelt blind. Die Ereignisse wurden durch ein externes unabhängiges Komitee (*Clinical event committee*) begutachtet.

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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 (gesamt)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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 (schwer/schwerwiegend)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

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 (nicht-schwerwiegend I)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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 (nicht-schwerwiegend II)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Besondere unerwünschter Ereignisse

Die Einschätzung gilt für alle betrachteten besonderen unerwünschten Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse) da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

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 kardiale Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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 vaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Therapiezufriedenheit (DTSQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten. Der Fragebogen wurde vom Patienten ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set: 262 Placebo vs.778 Linagliptin. In die Auswertung gingen 222 Placebo- vs. 714 Linagliptinpatienten ein. Es erfolgte kein LOCF. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Placebo-Gruppe ist >10%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS) [Placebo: n= 262; Linagliptin: n=778]. Nichtberücksichtigungsanteil im Placeboarm lag über 10% mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von über 5%. Daher ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden und das Verzerrungspotenzial in Bezug auf diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Endpunkt: HbA1c-Veränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Der Fragebogen wurde vom Patienten ausgefüllt.

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: Stationäre Behandlung jeglicher Ursache – Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

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: